



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



Mestrado Integrado em Medicina

FACTORES DE NEUROPROTECÇÃO DO NERVO ÓPTICO NO GLAUCOMA

Barbara Bettencourt Anahory

Covilhã, Março 2009



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde



Mestrado Integrado em Medicina

FACTORES DE NEUROPROTECÇÃO DO NERVO ÓPTICO NO GLAUCOMA

Barbara Bettencourt Anahory

Prof. Dr. João Paulo Castro de Sousa

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde
– FCS, da Universidade da Beira Interior – UBI, como
requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina

Covilhã, Março 2009

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que foram ao longo destes seis anos o meu alicerce, dando-me sempre um apoio incondicional e que com toda a sua sensatez e sabedoria sempre souberam ter a «palavra certa» no «momento certo».

Ao meu namorado que com o seu companheirismo, esteve sempre presente ajudando-me nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação foi fruto de um longo percurso de aprendizagem, trabalho e dedicação. Estes seis anos de curso, com todos os seus sabores e dissabores, permitiram-me enriquecer como pessoa e como futura profissional de saúde, possibilitando a aquisição de bases e conhecimentos que foram cruciais para a elaboração desta dissertação.

Aproveito, por isso, para agradecer a todos aqueles que ao longo deste percurso estiveram presentes, contribuindo assim para a conclusão de mais um importante ciclo da minha vida.

Um agradecimento especial tem que ser feito ao meu orientador, o Professor Doutor João Paulo Castro de Sousa, que sempre se mostrou disponível e que com o seu entusiasmo e dedicação tornou esta dissertação possível.

Aos meus pais, Armando e Leonor Anahory, sempre pacientes e presentes apesar da distância geográfica.

Ao meu namorado, companheiro e acima de tudo amigo, Francisco Machado, que nos momentos mais difíceis me apoiou.

Aos meus amigos, com quem tanto partilhei e amadureci durante estes anos.

Bem-Haja a todos!

EPÍGRAFE

«As a man is, so he sees. As the eye is formed, such are its powers»

William Blake

RESUMO

Glaucoma é a designação genérica de um grupo de doenças que atingem o nervo óptico e envolvem a escavação da cabeça do mesmo, bem como a perda de células ganglionares da retina num padrão característico de neuropatia óptica ⁽¹⁰⁾.

Segundo dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde é a segunda causa de cegueira no Mundo, sendo responsável por 5,2 milhões de cegos, ou seja, corresponde a 15% dos casos de cegueira mundial ^(12,17). Prevendo-se que em 2010 hajam 60,5 milhões de pessoas com glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado, aumentando em 2020 para 79,6 milhões ⁽¹³⁾.

Actualmente, o glaucoma primário de ângulo aberto é o tipo de glaucoma mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 90% de todos os doentes glaucomatosos ⁽⁶⁶⁾.

Esta é uma doença silenciosa, principalmente nas fases iniciais, sendo difícil a sua detecção, pelo que a diminuição da acuidade visual, só é evidenciada quando a doença se encontra num estágio avançado e geralmente irreversível ⁽¹⁵⁾.

Actualmente, sabe-se que o glaucoma é uma doença do nervo óptico, em que o aumento da pressão intra-ocular é o principal factor de risco ⁽¹¹⁾. Durante mais de um século, o tratamento do glaucoma era inteiramente dirigido a baixar a pressão, no entanto, a progressão da doença ocorria, mesmo em doentes onde esta era normal ou mesmo reduzida ⁽¹¹⁾.

Assim, surge a necessidade de melhor compreender o processo de degeneração do nervo óptico, permitindo alargar os horizontes terapêuticos desta patologia. A degeneração neuronal parece ocorrer por um mecanismo primário e secundário. No primeiro, ocorre uma lesão directa, por aumento da pressão intra-ocular, actuando a nível mecânico,

axoplasmático e vascular. No segundo, as células ganglionares da retina e as fibras nervosas, previamente lesionadas, libertam inúmeras substâncias tóxicas, que danificam as células da vizinhança, através de mecanismos de apoptose e excitotoxicidade.

É neste contexto que surge o conceito de neuroprotecção, que pode ser adquirida por vias farmacológicas e imunológicas. Esta evita o mecanismo de degeneração, nas células ganglionares da retina, que foram inicialmente poupadas pela lesão primária, neutralizando ou inibindo os vários elementos extracelulares implicados na lesão secundária ⁽⁴⁶⁾, mantendo-as assim vivas, estrutural e funcionalmente ⁽⁴⁷⁾. Embora em inúmeros estudos experimentais tenha sido demonstrada a eficácia desta terapia, faltam ainda algumas evidências que permitam a sua aprovação em humanos ⁽²⁹⁾.

Apesar das controvérsias e ainda vastas pesquisas necessárias nesta área, é certo que, futuramente, o tratamento da doença glaucomatosa passa pela neuroprotecção.

Palavras-Chave: «*glaucoma*», «*pressão intra-ocular*», «*apoptose*», «*exitotoxicidade*», «*neuroprotecção*».

ABSTRACT

Glaucoma is the generic name of a group of diseases that affect the optic nerve and involve the excavation of its head, as well as the loss of retinal ganglion cells in a characteristic pattern of optic neuropathy ⁽¹⁰⁾.

New statistics gathered by the World Health Organization show that glaucoma is the second leading cause of blindness globally, accounting for 5.2 million blinds, which corresponds to 15% of cases of blindness worldwide ^(12, 17). It is expected that in 2010 there will be 60.5 million people with open angle glaucoma and closer angle glaucoma, increasing in 2020 to 79.6 million ⁽¹³⁾.

Currently, the primary open-angle glaucoma is the most common type of glaucoma, occurring in approximately 90% of all glaucoma patients ⁽⁶⁶⁾.

This is a silent disease, especially in the early stages, of difficult detection, and the decreased visual acuity is only noticed when the disease is at an advanced stage and usually irreversible ⁽¹⁵⁾.

Currently, it is known that glaucoma is a disease of the optic nerve, in which the increase of intraocular pressure is the main risk factor ⁽¹¹⁾. For over a century, the treatment of glaucoma was entirely directed towards lowering the pressure, however, the progression of the disease occurred even in patients where pressure was normal or even reduced ⁽¹¹⁾.

Thus, arises the need to better understand the process of degeneration of the optic nerve, allowing extended the therapeutic horizons for this pathology. The neuronal degeneration seems to occur by a primary and secondary mechanism. In the first case, there is a direct injury caused by increased intraocular pressure, acting at a mechanical, vascular and axoplasmatic level. In the second case, the retinal ganglion cells and nerve

fibers, previously injured, release numerous toxic substances that damage the neighborhood, through mechanisms of apoptosis and excitotoxicity.

It is in this context that the concept of neuroprotection arises, which may be acquired through pharmacological and immunological means. This prevents the degeneration mechanism within the retinal ganglion cells, which were initially spared by the primary injury neutralizing or inhibiting the various extracellular factors involved in secondary injury ⁽⁴⁶⁾ and keeping them structurally and functionally alive ⁽⁴⁷⁾.

In spite of the efficacy demonstrated in numerous experimental studies, in humans are missing some evidences for this therapy is approved ⁽²⁹⁾.

Despite the controversy and extensive research needed in this area, it is true that, in future, the treatment of glaucomatous disease will be related to neuroprotectors.

Key-words: «*glaucoma*», «*intraocular pressure*», «*apoptosis*», «*excitotoxicity*», «*neuroprotection*».

ÍNDICE GERAL

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Índice geral	viii
Índice de tabelas	xi
Índice de ilustrações	xii
Lista de siglas	xiii
I - Introdução	
1.1. Enquadramento histórico	1
1.2. Materiais e métodos	5
II – Anatomia e fisiologia do olho	
2.1. Órbita e músculos	7
2.2. Constituintes do globo ocular	9
2.2.1. Conjuntiva	9
2.2.2. Túnica do olho	10
2.2.3. Meios transparentes	15
2.2.4. Sistema lacrimal	17
III – Glaucoma	
3.1. Epidemiologia	18
3.2. Classificação do glaucoma	20
3.2.1. Glaucoma congénito primário	21

3.2.2. Glaucoma primário de ângulo aberto.....	22
3.2.3. Glaucoma primário de ângulo fechado.....	23
3.2.4. Glaucoma secundário.....	24
3.3. Factores de risco.....	25
3.3.1. Idade.....	26
3.3.2. Raça.....	26
3.3.3. Sexo.....	26
3.3.4. Miopia/Hipermetropia.....	26
3.3.5. Problemas circulatórios.....	27
3.3.6. Vasoespasmos.....	27
3.3.7. Diabetes Mellitus.....	27
3.3.8. Aparência do disco óptico.....	27
3.3.9. História familiar.....	28
3.4. Detecção do glaucoma.....	28
 IV– Mecanismos de degenerescência	
4.1. Mecanismo de degenerescência primária.....	32
4.1.1. Acção mecânica.....	32
4.1.2. Acção axoplasmática.....	32
4.1.3. Acção vascular.....	33
4.2. Mecanismo de degenerescência secundária.....	33
4.2.1. Apoptose.....	33
4.2.2. Excitotoxicidade.....	35
4.2.2.1. Glutamato.....	36
4.2.2.2. Espécies reactivas de oxigénio e nitrogénio.....	37
4.2.2.3. Factores neurotróficos.....	40

4.2.2.4. Outros.....	40
V – Neuroprotecção no glaucoma	
5.1.Descobrir a neuroprotecção.....	43
5.2.Utilização da neuroprotecção.....	52
5.3.Limitações da neuroprotecção.....	52
VI – Conclusão e perspectivas futuras.....	54
Bibliografia.....	56

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição do glaucoma primário de ângulo aberto

Tabela 2. Distribuição do glaucoma primário de ângulo fechado

Tabela 3. Tipos de glaucoma e percentagem (%) correspondente de população afectada

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

- Ilustração 1.** Tonómetro de Von Grafe-1863 e tonómetro de Schiotz-1924
- Ilustração 2.** Albrecht Von Grafe
- Ilustração 3.** Ossos que formam a órbita
- Ilustração 4.** Músculos do olho
- Ilustração 5.** Conjuntiva
- Ilustração 6.** Camadas da córnea
- Ilustração 7.** Esquema dos constituintes do olho
- Ilustração 8.** Impulso nervoso gerado nas camadas da retina
- Ilustração 9.** Imagem ampliada da zona da mácula e fóvea
- Ilustração 10.** Esquema da circulação do humor aquoso
- Ilustração 11.** Aumento da pressão lesionando o nervo óptico
- Ilustração 12.** Imagem do sistema lacrimal
- Ilustração 13.** Imagem esquematizando o glaucoma de ângulo aberto
- Ilustração 14.** Imagem esquematizando o glaucoma de ângulo fechado
- Ilustração 15.** Fotografia da escavação do disco óptico no glaucoma
- Ilustração 16.** Alteração da visão com o glaucoma
- Ilustração 17.** Imagem tridimensional do desgaste da cabeça do nervo óptico fornecida por aparelho HRT.
- Ilustração 18.** Esquema do processo de activação da apoptose
- Ilustração 19.** Esquema de acção do glutamato
- Ilustração 20.** Estimulação dos receptores NMDA, pelo glutamato, libertando ON
- Ilustração 21.** Esquema da formação do peroxinitrito
- Ilustração 22.** Produção /Inibição do óxido nítrico.

LISTA DE SIGLAS

- a.a.** aminoácido
- Apaf – 1:** factor activador da protease apoptótica
- BHE:** barreira hematoencefálica
- caM:** calmodulina
- CGR:** células ganglionares da retina
- Cop – 1:** vacinação com copaxone
- EPO:** eritropoietina
- ERRO:** espécies reactivas de oxigénio
- FADD:** *Fas-associated death domain*
- FAP:** *Factore activador de plaquetas*
- FN:** factor neurotrófico
- FNDC:** factor neurotrófico derivado do cérebro
- FNNO:** fibras nervosas no nervo óptico
- FNT- alfa:** factor de necrose tumoral
- GAA.** glaucoma de ângulo aberto
- GAF:** glaucoma ângulo fechado
- GPAA:** glaucoma primário de ângulo aberto
- GPAF:** glaucoma primário de ângulo fechado
- TEAA:** transportador excitatório de aminoácidos
- LN:** lesão neuronal
- LTc:** linfócitos T citotóxicos
- MT:** malha trabecular
- NMDA:** N-Metil-DAspartato
- ON:** óxido nítrico

- ONS:** óxido nítrico sintetase
- ONSe:** óxido nítrico sintetase endotelial
- ONSi:** óxido nítrico sintetase imunológica
- ONSn:** óxido nítrico sintetase neuronal
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- OPTN:** optineurina
- PIO:** pressão intra-ocular
- PMEM:** permeabilidade da membrana externa mitocondrial
- SNC:** sistema nervoso central
- SNP:** sistema nervoso periférico
- TMB:** *N,N9-diethylamino alkyl trimethoxy benzoate*
- VIH:** vírus de imunodeficiência humana
- WGA:** *World Glaucoma Association*
- WGPA:** *World Glaucoma Patient Association*
- Wld(S):** Gene lento de degeneração Walleriana

I - INTRODUÇÃO

1.1. Enquadramento histórico

Os primeiros registos históricos da oftalmologia datam de há muitos séculos atrás. Segundo os Egípcios em 1600 A.C., a oftalmologia, naqueles tempos, já estava avançada comparativamente com outras especialidades médicas. No entanto os tratamentos disponíveis, como excremento de crocodilo e sangue de lagarto, eram menos sofisticados ⁽¹⁾.

É impossível afirmar o conceito actual de glaucoma sem lembrarmos um pouco da história antiga. A palavra glaucoma é utilizada desde os tempos de Hipócrates, o qual, num de seus aforismas, proclama que nesta doença ocular “a pupila se toma cor do mar e a cegueira se instala em ambos os olhos”. Hipócrates, utilizou o termo – glaucoma - para descrever cegueira na idade avançada, associada a uma aparência opaca através da pupila ^(87, 88).

Originalmente, o glaucoma não era diferenciado da catarata, ambas as patologias estavam relacionadas a alterações do cristalino, que era considerado até então o órgão essencial da visão. Somente mais tarde, Celsus e Rufos dividiram essas patologias em dois grupos: a catarata, que poderia ser parcialmente curada através da cirurgia e o glaucoma que não poderia ⁽⁸⁸⁾.

A palavra “glaucoma” deriva do grego “glaukós” (γλαυκος), que significa azul diluído ou acinzentado, em referência a esta aparência opaca. Assim, num primeiro instante pensou-se que teria a mesma origem da palavra “glaze” que em inglês significa “vitrificado”, o que seria concordante com a fase final do glaucoma, em que a cegueira já está instalada e a pupila não reage à luz. Entretanto, a maioria dos filósofos acredita que o significado correcto do termo esteja relacionado com a cor azul- acinzentado.

O sufixo “oma” também foi motivo de discussões entre os estudiosos, pois na terminologia médica a grande maioria das palavras terminadas em “oma” são designativas de tumor. Para alguns, o sufixo “oma” seria forma reduzida de “omma” (olho em grego), teoria que não vingou, pois em nenhuma língua esta palavra se escreve com dois «Ms». Talvez, a explicação mais plausível, seja a de que o sufixo não é “oma”, mas sim “ma” que imprime a conotação de “acção terminada”, como na palavra trauma; glaucoma, seria assim, o resultado final do processo de “glaucosis”, palavra já utilizada por Hipócrates em seus escritos ⁽⁸⁷⁾.

Algumas notas sobre a evolução histórica do glaucoma devem aqui ser referidas ⁽⁴⁵⁾:

- Em 1622, Richard Bannister (de Inglaterra), determinou a palpação do globo como sinal da pressão intra-ocular (PIO).
- Em 1738, Johann Platner, reconheceu a existência de uma condição em que o globo ocular se tornava duro.
- Em 1818, Antoine-Pierre Demaurs, descreveu o glaucoma com aumento da PIO.
- Em 1823, G.J. Guthrie, escreveu que o endurecimento do olho era característico do glaucoma.
- Em 1826, William Bowman, passou a usar a tonómetria digital como exame de rotina.
- Em 1863, Albrecht Von Grafe, designou o primeiro instrumento para mediar a PIO.
- Em 1867, Adolph Weber, designou o tonómetro de aplanção, que não foi aceite.
- Em 1924, surge o tonómetro de Schiotz.
- Em 1954, aparece o tonómetro de aplanção de Goldman.
- No século XX, o cirurgião árabe, At-Tabari mencionou o aumento da tensão no olho, no glaucoma agudo.



Ilustração 1. Tonómetro de Von Graefe-1863 (à esquerda) e tonómetro de Schiotz-1924 (à direita)

Fonte: Ronald Lowe Library

Albrecht Von Graefe foi considerado como um dos maiores oftalmologistas Alemães do século XIX. Fundou, em Berlim, um hospital inteiramente dedicado à patologia ocular, que veio a tornar-se o centro de muitos desenvolvimentos oftalmológicos dessa época. Um dos primeiros a usar oftalmoscópios, Graefe foi dos pioneiros a descrever o fundo do olho e os seus comportamentos perante várias doenças, o que lhe permitiu compreender o papel da pressão intra-ocular no glaucoma. Em 1854, Von Graefe, foi um dos primeiros a observar uma escavação glaucomatosa e descreveu glaucoma como "amaurose com escavação do nervo óptico", cujo conceito se unificou com os clássicos descritos de Donders (1862) ^(88, 89).

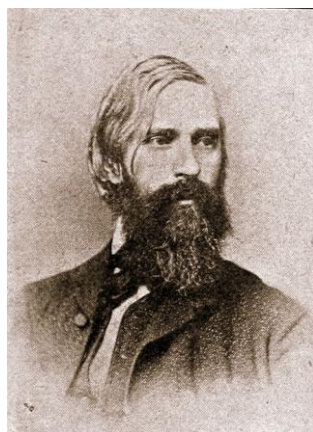


Ilustração 2. Albrecht Von Graefe

Fonte: Historische Portraits bedeutender Persönlichkeiten.
Disponível em: <http://portrait.kaar.at/index.html>

Graefe, classificou o glaucoma como agudo, crónico e simples, tendo mais tarde, acrescentado à sua classificação, situações desencadeantes de glaucoma secundário.

Em 1857, atingiu o pico da sua carreira, ao relatar a iridectomia, como a cura do glaucoma no *I Congresso Internacional de Oftalmologia*. Também nesta data, descreveu glaucoma sem aumento da pressão intra-ocular; contudo era tão vigorosa a oposição a esta ideia que o próprio renunciou a existência de tal condição. Após a introdução do tonómetro de Schiötz, vários trabalhos foram reportados relativos a existência de glaucoma de pressão normal. Porém, mesmo na metade do século XX, muitos achavam tratar-se de uma ocorrência não comum, talvez uma neuropatia óptica isquémica incorrectamente diagnosticada ou "pseudoglaucoma" ^(88, 90).

O trabalho de Von Graefe no glaucoma foi assim determinante para o mundo da oftalmologia.

1.2. Materiais e métodos

Para a elaboração desta dissertação, foi feita uma revisão bibliográfica, sobre neuroprotecção e glaucoma.

Para tal, realizou-se, uma pesquisa através do PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) com os termos “glaucoma” e “neuroprotecção”, limitada aos últimos 5 anos, onde se encontraram 80 artigos. Esta pesquisa foi depois alargada aos últimos 10 anos, aumentando assim, o número de artigos disponíveis (161 artigos).

O motor de busca do Google académico (<http://scholar.google.pt/>) foi igualmente útil, introduzindo os termos “terapia” e “glaucoma”, bem como os termos “olho” e “anatomia”.

Novos conceitos foram surgindo, e mais pesquisas foram feitas, sempre no âmbito do glaucoma, mas direccionadas a termos cada vez mais específicos. Entre estes salientando, “antagonistas N-Metil-DAspartato”, “copaxone”, “betaxolol”, “eritropoietina”, “apoptose”, “óxido nítrico”, “glutamato”, “factores neurotróficos”, muitas outras, terminologias foram surgindo, suscitando novas pesquisas ao longo da realização desta dissertação.

No motor de busca “Bartleby” (<http://www.bartleby.com/>), foram também efectuadas buscas.

Através do índice online de revistas médicas portuguesas (<http://www.indexrmp.com/homepage.aspx?mc1=42>), foi feita a pesquisa com a palavra “glaucoma” em artigos e teses de doutoramento, tendo sido encontrados 191 artigos.

Cerca de 1130 artigos, surgiram no site da Organização Mundial de Saúde (<http://www.who.int/en/>), ao pesquisar “glaucoma”.

No site na Medscape (<http://www.medscape.com/medicalstudents>) surgiram 418 resultados, investigando com as palavras “olho” e “anatomia”.

A enciclopédia Britânica (www.britannica.com) foi utilizada para a pesquisa de imagens.

No <http://www.opthobook.com/chapters/anatomy> foram pesquisadas mais imagens e aperfeiçoados alguns conceitos anatómicos.

Com as palavras “retina” e “ponto cego”, encontraram-se 79 resultados no site da American Academy of Ophthalmology (www.aao.org)

A partir do site, www.glaucoma.org, foi também, possível a obtenção de informação adicional.

II - ANATOMIA E FISIOLOGIA DO OLHO

2.1. Órbita e músculos

O olho é uma esfera que se localiza na parte anterior da órbita e mede cerca de 25mm horizontalmente, 23 mm verticalmente e 21-26 mm antero-posteriormente, tendo um volume externo de cerca de 7,6 ml ⁽²⁾.

A órbita é uma cavidade óssea, piramidal, situada no esqueleto da face, com a sua base na frente e o seu ápice atrás. Esta possui quatro paredes e um ápice ⁽⁸⁸⁾:

- A parede superior (tecto) é aproximadamente horizontal e formada, maioritariamente, pela porção orbitária do osso frontal, que separa a cavidade da órbita da fossa anterior do crânio. A pequena asa do esfenóide, situa-se próximo do ápice da órbita, sendo também, constituinte desta parede. Por sua vez na parte orbital do frontal encontra-se a fossa lacrimal;
- A parede mediana é principalmente formada pelo étmoide, mas também pelo frontal, lacrimal e esfenóide. As paredes medianas das duas órbitas são, essencialmente, paralelas e separadas pelos seios etmoidais e parte superior da cavidade nasal;
- A parede inferior tem o maxilar como principal constituinte e é parcialmente formada pelo osso zigomático e palatino;
- A parede lateral é formada pelo processo frontal do zigomático e grande asa do esfenóide;
- O vértice da órbita encontra-se no canal óptico, na pequena asa do esfenóide;

A cavidade da órbita tem cerca de 30cc de volume, e é também ocupada por estruturas como: globo ocular, glândulas lacrimais, músculos, tendões, gordura, fáscia, vasos e nervos ⁽²⁾.

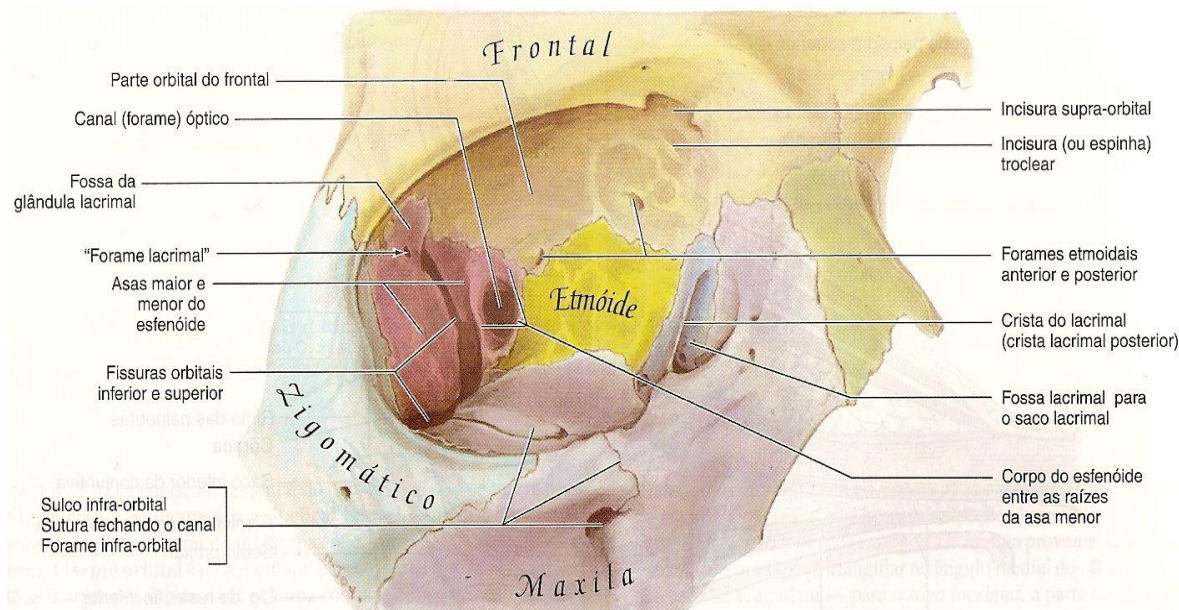


Ilustração 3. Ossos que formam a órbita ocular

Fonte: Moore K.L., Dalley A.F. Anatomia Orientada para a clínica, 4ª edição. Guanabara Koogan Edit. 2001; 805

A órbita, pálpebras, conjuntiva e o aparelho lacrimal são responsáveis pela protecção do olho, enquanto os músculos oculo-motores asseguram a sua mobilidade.

Estes músculos são enervados por nervos que entram através da fissura orbitária. A divisão superior do nervo oculomotor (III nervo craniano) enerva os músculos rectos superiores e o elevador da pálpebra superior. A sua divisão inferior é responsável pela enervação do recto inferior, recto médio e oblíquo inferior. O IV par craniano, nervo troclear, enerva o músculo oblíquo superior ⁽⁴⁾.

Por sua vez o músculo recto lateral é enervado pelo nervo abducente (VI par craniano). O ramo oftálmico do trigémeo que também entra na cavidade craniana através desta fissura é responsável pela enervação sensorial ocular e da face. O nervo óptico deixa a órbita através do foramen óptico junto da artéria oftálmica e é responsável por transmitir os impulsos visuais ⁽⁵⁾.

Os diferentes músculos têm diferentes funções na mobilidade ocular, o recto médio é responsável pela adução, estando a abdução ao cargo do recto lateral. O recto superior tem acção de elevação e adução; o recto inferior faz a depressão e adução; o oblíquo inferior é responsável pela elevação e abdução e por último a depressão e abdução estão ao cargo do oblíquo superior ⁽⁶⁾.

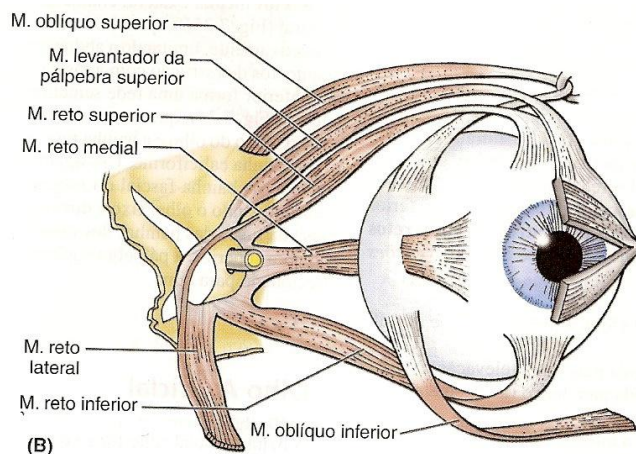


Ilustração 4. Músculos do olho

Fonte: Moore K.L., Dalley A.F. Anatomia Orientada para a clínica, 4ª edição. Guanabara Koogan Edit. 2001;814

A maioria do suprimento sanguíneo ao olho é feita através da artéria oftálmica. Sendo que a sua porção muscular lateral, supre os músculos rectos laterais, recto superior e oblíquo superior e a sua porção mediana muscular, supre os músculos recto inferior, recto mediano e oblíquo inferior ⁽⁵⁾.

Ambas as porções desta artéria ramificam-se dando origem a sete vasos ciliares anteriores, constituindo a circulação do segmento anterior do olho ⁽⁵⁾.

2.2. Constituintes do globo ocular

Cada globo ocular está envolvido por uma membrana – conjuntiva – e formado por três túnicas, sendo respectivamente, da mais externa para a mais interna a esclerótica, coróide e retina. Na sua constituição têm também quatro meios transparentes: humor aquoso, humor vítreo, cristalino e córnea, que são essenciais para que o olho possa desempenhar com sucesso as suas funções.

2.2.1. Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa semi-transparente que recobre o globo ocular, começa no limbo (quando termina a córnea) e estende-se posteriormente pelo restante globo ⁽⁷⁾.

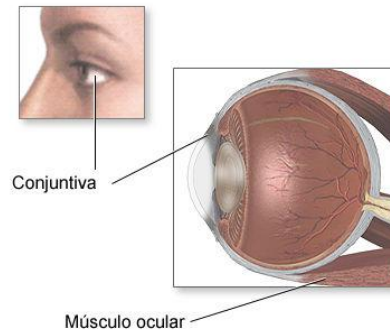


Ilustração 5. Conjuntiva

Fonte: http://adam.sertaoggi.com.br/encyclopedia/presentations/100062_10137.htm

A sua continuidade é de extrema importância pois, tal como as pestanas, confere protecção contra corpos estranhos. A conjuntiva é contudo laxa o suficiente para permitir que o olho se mova livremente dentro da cavidade ⁽⁷⁾.

2.2.2. Túnica do olho

Cada globo ocular compõe-se de três túnica: ⁽⁴⁾

- **Túnica fibrosa externa:** Esta forma a *esclerótica* (branco do olho), túnica resistente de tecido fibroso e elástico que envolve externamente o globo ocular. É constituída pela *esclera* e pela *córnea*. A primeira constitui a maior porção da parte posterior desta túnica (cerca de cinco-sextos). É opaca, extremamente densa e firme, servindo para manter a forma do globo, sendo mais grossa (1mm) na parte posterior e estando coberta pela membrana conjuntiva na parte anterior do globo. A sua superfície externa, de cor branca, está em contacto com a superfície interna da fásia sendo lisa na sua maioria, excepto, nas zonas onde se inserem os músculos recto e oblíquo. A superfície interna é acastanhada e com inúmeras ranhuras, onde se alojam os nervos ciliares e vasos. A separá-la da coróide, existe um extenso espaço linfático, designado

como *espaço peri-coróideo*, que é atravessado por uma extensa e fina camada de tecido celular – *lâmina supra-coróideia*.

Esta é perfurada pelo nervo óptico, que passa igualmente pela esclera e que posteriormente vai dar origem à *lâmina crivosa da esclera*, que serve para a transmissão dos filamentos nervosos através dos seus inúmeros orifícios. Um destes orifícios é central e com maiores dimensões que os restantes, sendo através deste que passam as artérias e veias da retina.

Na parte anterior, a esclera, tem continuidade com a córnea – junção esclero-corneal. O chamado canal de Schlemm situa-se junto a esta junção. A parte anterior da esclerótica designa-se de córnea. Esta é formada por cinco camadas: epitélio, membrana de Bowman, estroma, membrana Descemet e endotélio ⁽²⁾.

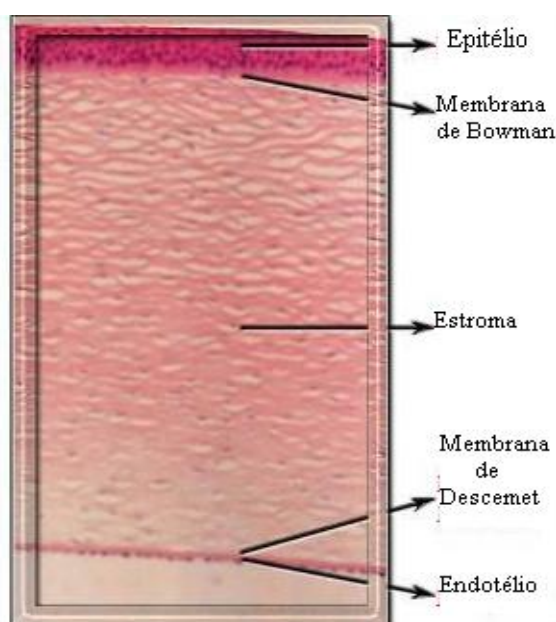


Ilustração 6. Camadas da córnea

Adaptado de: <http://www.uniteforsight.org/course/cornealdisease.php>

A córnea é uma estrutura não vascularizada, transparente, actuando como uma lente convergente, devido à sua curvatura (mais acentuada na parte posterior), sendo que esta, é variável de indivíduo para indivíduo e ao longo da vida, na mesma pessoa.

É circular no seu contorno e de espessura uniforme. Sua superfície é lubrificada pela lágrima, segregada pelas glândulas lacrimais e drenada para a cavidade nasal através de um orifício existente no canto interno do olho. A sua espessura, curvatura e hidratação são características que afectam a PIO ⁽⁵⁵⁾.

- **Túnica Vascular:** Compreende a *coróide*, o *corpo ciliar* e a *íris*.

A *coróide*, estrutura de cor acastanhada, de maior espessura na porção posterior, preenche os cinco-sextos posteriores do globo, estendendo-se até à *ora serrata*. Está limitada na sua porção interna pela camada pigmentada da retina e na porção externa pela esclera, à qual se encontra firmemente aderente. É uma estrutura intensamente vascularizada, nutrindo a retina, bem como pigmentada, absorvendo a luz que chega à retina e evitando assim a sua reflexão.

O *corpo ciliar* estrutura formada por musculatura lisa que envolve o cristalino, é responsável pela modificação da forma do cristalino e permite a união da coróide à *íris*.

A *íris*, por sua vez, é um disco de cor variável, contráctil, circular e fino, que se encontra suspenso no humor aquoso, entre a córnea e o cristalino. Possui na zona central um orifício cujas dimensões de abertura variam de acordo com a iluminação do ambiente, designado – pupila.

A *íris* divide o espaço entre o cristalino e a córnea, em câmara anterior e posterior. A câmara anterior do olho é delimitada à frente pela parte posterior da córnea e atrás pela parte anterior da *íris* e a parte central do cristalino. A câmara posterior é uma zona estreita, situada atrás da parte mais periférica da *íris*, e à frente do ligamento suspensor do cristalino e dos processos ciliares.

- **Túnica interna (retina):** É a membrana mais interna e está externamente em contacto com a coróide, internamente em contacto com a membrana hialóide do corpo vítreo e apresenta continuidade com o nervo óptico. Esta estrutura possui maior espessura na parte posterior e estende a sua parte nervosa até ao corpo ciliar, terminando na ora serrata.

Contudo um fino prolongamento constituído por parte da camada pigmentada e do epitélio colunar estratificado desta membrana prolonga-se formando a *pars ciliada* e a *pars iridicada* da retina.

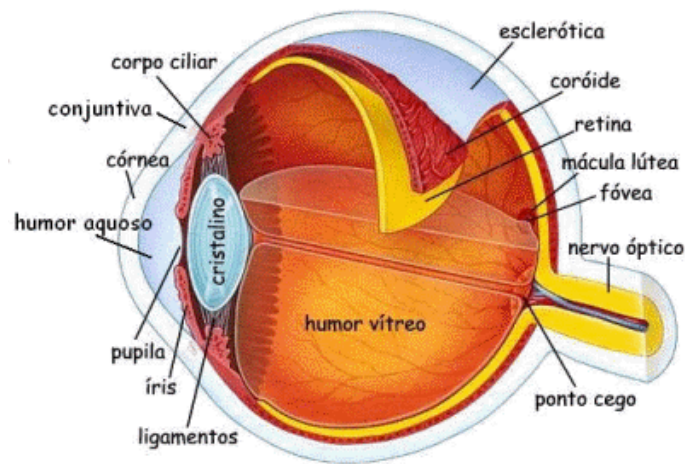


Ilustração 7. Esquema dos constituintes do olho

Fonte: http://olhohuma.no.sapo.pt/text_estruturas.htm

A retina é semi-transparente, com uma ligeira tonalidade púrpura, devida à rodopsina (pigmento que faz parte da sua constituição) e composta por dez camadas ⁽²¹⁾:

- membrana limitante interna;
- camada das fibras nervosas;
- camada de células ganglionares;
- camada plexiforme interna;
- camada nuclear interna;
- camada plexiforme externa;
- camada nuclear externa;
- membrana limitante externa;
- camada de fotoreceptores;
- epitélio pigmentar da retina;

A transdução fotoquímica ocorre nas camadas mais externas, onde se localizam os bastonetes(80-120 milhões distribuídos uniformemente pela retina, excepto na fóvea) e os cones (5-6 milhões, especialmente na fóvea) ⁽¹⁾.

Estas células fotossensíveis são excitadas pela energia luminosa, estimulando as células nervosas adjacentes, que permitem que assim se gere um impulso nervoso que por sua vez se propaga pelo nervo óptico.

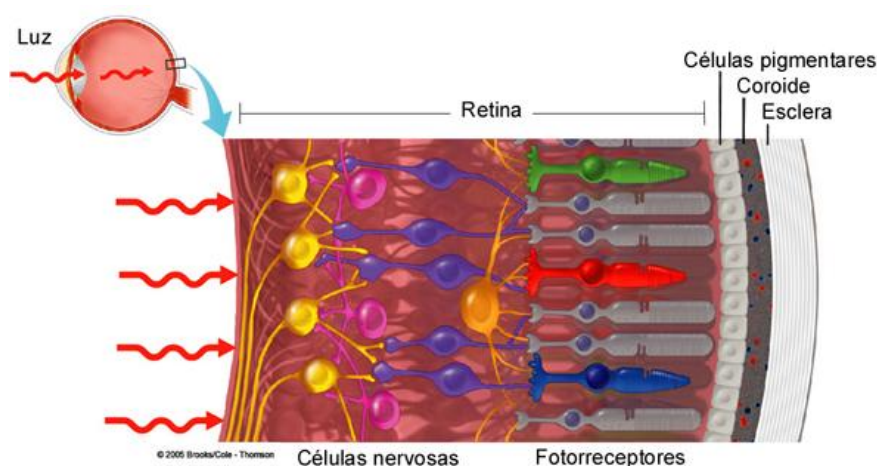


Ilustração 8. Impulso nervoso gerado nas camadas da retina

Fonte:http://www.ibb.unesp.br/nadi/Museu2_qualidade/Museu2_corpo_humano/Museu2_como_funciona/Museu_home_m_nervoso/Museu_homem_nervoso_visao/Museu2_homem_nervoso_visao_mecanismo.htm

Os cones são responsáveis por uma imagem nítida, detalhada e têm a capacidade de distinguir as diferentes cores. Há três tipos de cones, que se excitam com diferentes luzes: um com luz vermelha, outro com luz verde e outro com luz azul ⁽¹⁾.

Os bastonetes apresentam uma maior sensibilidade há luz, devido à existência de rodopsina, substância que é produzida a partir da vitamina A. Assim sendo, a visão nocturna ou visão de penumbra, vai apenas depender da acção dos bastonetes.

A mácula lútea, região existente na retina, é constituída, na sua região mais central, pela chamada fóvea central. A fóvea central é a região da retina mais especializada para a visão de alta resolução, pelo que, a imagem que nela se forma tem grande nitidez. Isto deve-se à elevada concentração de cones nela existente. Entre a fóvea e a fovéola, existe zona avascular central: sem vasos sanguíneos.

Os bastonetes, ausentes na fóvea, são encontrados principalmente na retina periférica, porém transmitem informação directamente para as células ganglionares.

A ausência de receptores (não possui cones nem bastonetes, não sendo sensível à luz) sobre o disco óptico cria um escotoma fisiológico designado de mancha cega, a partir do qual, emergem o nervo óptico e os vasos sanguíneos da retina ⁽¹⁾. A mácula e mancha cega representam duas das regiões mais importantes da retina.

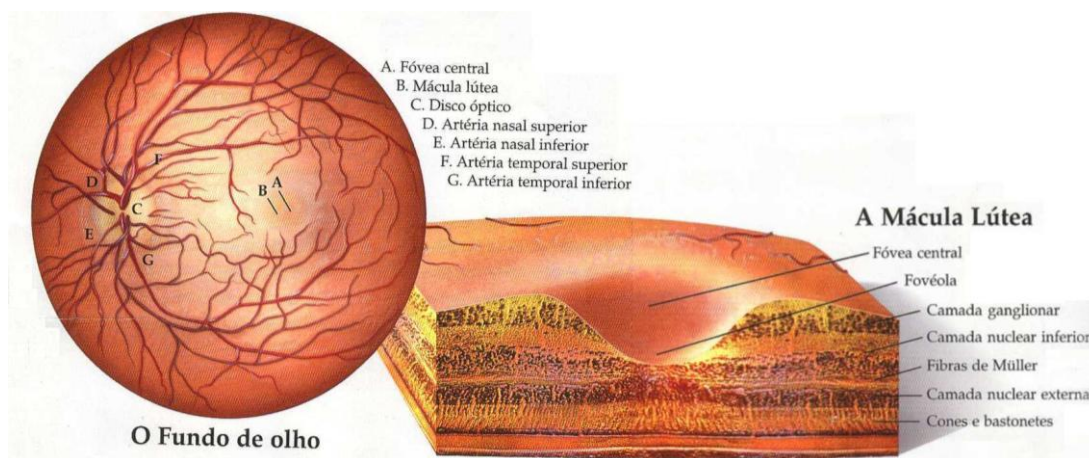


Ilustração 9. Imagem ampliada da zona da mácula e fóvea

Fonte: <http://www.ifi.unicamp.br/~accosta/olhohumano.html>

2.2.3 Meios transparentes do olho

Como já foi referido, anteriormente, o olho é formado por quatro meios transparentes, o *crystalino*, *humor aquoso*, *humor vítreo* e *córnea*, que formam os meios refractários do olho ⁽⁴⁾.

O *crystalino* situa-se entre a íris e o humor vítreo. Este não possui enervação ou vascularização, sendo inteiramente, suprimido através do humor aquoso ⁽²¹⁾. É formado por três camadas: cápsula,

córtex e núcleo. Funciona como uma lente, sendo capaz de focar as imagens e faz parte dos meios refractivos do olho ⁽⁷⁾.

O humor aquoso existe em pequena quantidade, sendo maioritariamente constituído por água e preenche a câmara anterior e posterior do globo ocular ⁽⁴⁾.

O *humor vítreo* constitui cerca de quatro- quintos do globo ocular, preenchendo a cavidade da retina e dando a forma ao olho. É transparente e de consistência gelatinosa ⁽⁴⁾.

A parte anterior do olho é preenchida pelo humor aquoso, que é produzido pelo corpo ciliar. Este flui através da pupila sendo depois absorvido pelo sistema de drenagem do olho – malha trabecular (MT). O equilíbrio entre a produção e drenagem permite que o olho tenha uma pressão intra-ocular normal ⁽⁸⁾.

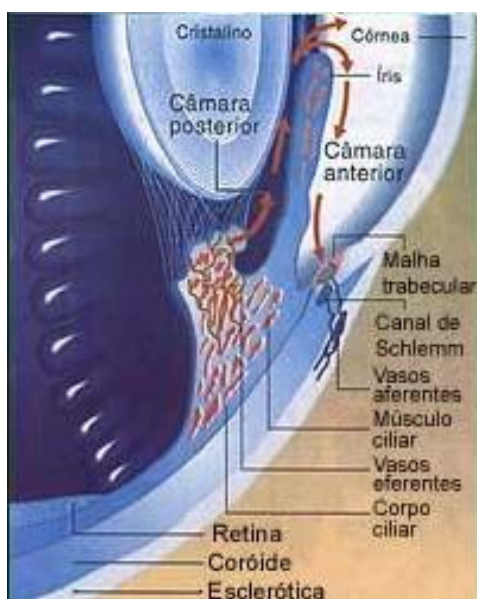


Ilustração 10. Esquema da circulação do humor aquoso

Fonte: <http://www.vejam.com.br/glaucoma-o-que-e/>

A PIO é considerada normal com 15mmHg ⁽²¹⁾ e pode variar em diferentes momentos do dia, mantendo essa flutuação em valores não prejudiciais ao olho ⁽⁸⁾. Se esta PIO aumentar, excessivamente, as fibras nervosas que percorrem a retina podem ser lesadas, sofrendo apoptose. Este é um processo contínuo, pelo que, se a pressão se mantiver elevada pode atingir o nervo

óptico, levando a perda de visão ⁽⁸⁾. Esta degeneração é visível, através da fundoscopia, onde se observa um progressivo aumento da escavação do nervo óptico.

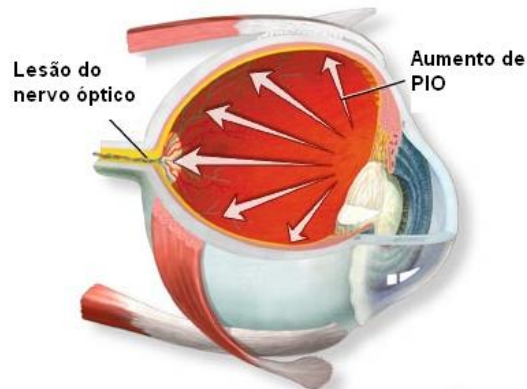


Ilustração 11. Aumento da pressão lesionando o nervo óptico

Adaptado de: <http://health.nytimes.com/health/guides/disease/glaucoma/background.html>

2.2.4. Sistema lacrimal

O sistema lacrimal engloba as glândulas lacrimais e as vias de drenagem para o saco lacrimal. A maioria das lágrimas é produzida por glândulas lacrimais acessórias localizadas nas pálpebras e conjuntiva ⁽⁷⁾, estas lágrimas são vertidas na conjuntiva, permitindo humidificar o globo ocular e expulsar pequenas partículas. As vias lacrimais são constituídas pelos canais lacrimais e pelo saco lacrimal, que permitem conduzir as lágrimas até às fossas nasais ⁽⁷⁾.

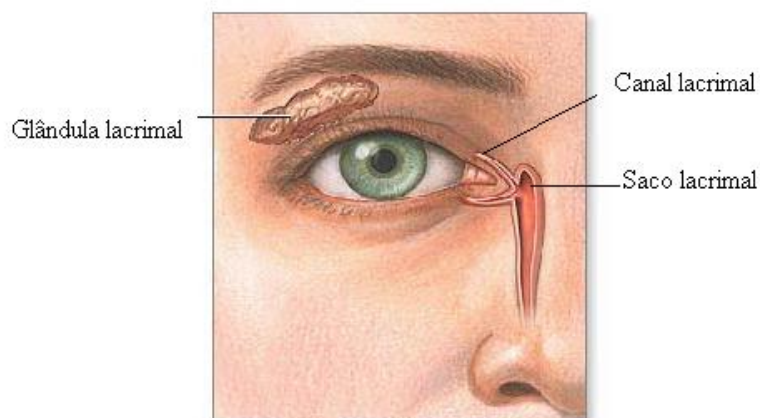


Ilustração 12. Imagem do sistema lacrimal

Adaptado de: The New York Times. Disponível em:
<http://www.nytimes.com/imagepages/2007/08/01/health/adam/19671Lacrimalgland.html>

III - GLAUCOMA

Glaucoma é a designação genérica de um grupo de doenças que atingem o nervo óptico e envolvem a escavação da cabeça do mesmo, bem como a perda de células ganglionares da retina (CGR) num padrão característico de neuropatia óptica ⁽¹⁰⁾.

3.1. Epidemiologia

O glaucoma é a segunda causa de cegueira no mundo, a seguir às cataratas e está a tornar-se um problema cada vez mais prevalente, devido ao aumento da sobrevida populacional ⁽¹²⁾.

Este é responsável por 5,2 milhões de cegos em todo o mundo, ou seja, corresponde a 15% dos casos de cegueira mundial, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁽¹²⁾.

Prevê-se, que em 2010, haja 60,5 milhões de pessoas com glaucoma de ângulo aberto (GAA) e glaucoma de ângulo fechado (GAF), aumentando para 79,6 milhões em 2020 ⁽¹³⁾.

Actualmente, o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o tipo de glaucoma mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 90% de todos os doentes glaucomatosos ⁽⁶⁶⁾.

Esta é uma doença progressiva, que evolui sem aviso prévio, sendo maioritariamente, detectada apenas numa fase avançada, em que já há uma perda da visão irreversível. Cerca de 50 % das pessoas com glaucoma em países desenvolvidos e mais de 90% das pessoas com glaucoma em países em desenvolvimento, que são afectadas por esta doença não o sabem e não estão sensibilizadas para esta problemática; por conseguinte é necessário actuar a este nível ⁽¹⁴⁾.

A sua elevada prevalência, tem vindo a suscitar, cada vez mais preocupações, levando a que a *World Glaucoma Association (WGA)* e a *World Glaucoma Patient Association (WGPA)* criassem a 6 de Março de 2008, o Dia Mundial do Glaucoma ⁽¹⁴⁾.

O envelhecimento da população, ou seja, o aumento de 30% desde 1990 da população com 50 anos ou mais (factor de risco para o glaucoma) tem contribuído para a maior prevalência desta doença. Em países subdesenvolvidos, houve um aumento de 16%, enquanto nos países em vias de desenvolvimento este aumento foi de 47%, excluindo a China que teve por si só um aumento de 27%⁽¹⁷⁾.

Cerca de 70% dos casos de GPAA mundiais são encontrados em países em desenvolvimento, estando 50 % destes localizados na China, uma vez que 28% da sua população têm mais de 40 anos⁽¹²⁾.

A prevalência do glaucoma, é quatro a cinco vezes, superior nos indivíduos de raça negra, comparativamente, aos de raça branca,⁽¹⁶⁾ pelo que África surge, logo em seguida, com elevada prevalência deste problema⁽¹²⁾. Nos países com economias bem estabelecidas, onde a proporção de pessoas com mais de 40 anos é de cerca de 42%, comparando com os 17% existentes em África, há também uma elevada prevalência de glaucoma⁽¹²⁾.

Tabela 1. Distribuição do glaucoma primário de ângulo aberto

Distribuição do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)	% total
Países com economia estabelecida	17,6
Países com economia primitiva	7,2
América Latina e Caraíbas	6,7
Sudoeste da Ásia/Médio Oriente/ Norte de África	5,2
China	20,1
Índia	12,9
África Sub- Saariana	19,4

Adaptado de: Thylefors B, Négrel AD. The Global Impact of Glaucoma. WHO Bulletin OMS.

Por sua vez, é também nos países em desenvolvimento, que se encontram a maioria (80%) dos casos de glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF)⁽¹²⁾.

Tabela 2. Distribuição do glaucoma primário de ângulo fechado

Distribuição do glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF)	% de GPAF
Países com economia estabelecida	5,6
Países com economia primitiva	2,3
América Latina e Caraíbas	1,6
Sudoeste da Ásia/Médio Oriente/ Norte de África	1,3
China	37,1
Índia	12,7
África Sub- Saariana	0,6

Adaptado de: Thylefors B, Négrel AD. The Global Impact of Glaucoma. WHO Bulletin OMS.

Há também que referir, que aqueles com descendência asiática, têm mais probabilidade de sofrerem de GPAF, enquanto aqueles com origem Africana ou Europeia, são mais propensos a sofrerem de GPAA ⁽¹⁷⁾.

Os países em vias de desenvolvimento, são um importante alvo a intervir, não só pelo galopante aumento da população com mais de 50 anos, mas também devido à falta de oftalmologistas capazes de diagnosticarem o glaucoma atempadamente.

Na Europa há um oftalmologista por cada 10.000 pessoas; na Índia há um por cada 400.000 pessoas enquanto em África há um ou menos por cada milhão de pessoas ⁽¹⁷⁾.

3.2. Classificação do glaucoma

O glaucoma pode ser classificado como agudo e crónico e dentro desta classificação, como primário, secundário ou congénito. Gonioscopicamente pode ser dividido em ângulo aberto e fechado, podendo haver variações neste conceito.

Segundo as definições aplicadas na literaturas e aceites pela OMS ⁽¹²⁾:

- Designa-se *congénito*, quando é diagnosticado ao nascimento ou durante a infância, como glaucoma primário ou associado a outras anomalias congénitas;

- Designa-se *glaucoma primário de ângulo aberto* (GPAA), quando a escavação do disco óptico tem características específicas (razão escavação-disco > 0,5) e/ou alterações visuais; A elevada pressão intra-ocular não é considerada fundamental, dado que 1/3 dos doentes têm «glaucomas de baixa tensão»;
- O *glaucoma primário de ângulo fechado* (GPAF) é aquele que apresenta um estreitamento do ângulo irido-corneano; existe história de sintomas, escavação do disco (razão escavação-disco > 0,5), alterações visuais e por vezes um teste de provocação positivo;
- Quando há evidência da tríade de sinais (atrofia e escavação da cabeça do nervo óptico, perda de visão característica e aumento da pressão intra-ocular) associada a doença ocular ou sistémica, designa-se de *glaucoma secundário*.

3.2.1. Glaucoma congénito primário

Glaucoma congénito ou infantil ocorrem em 1 em cada 10.000 nascimentos ⁽⁶⁴⁾.

Geralmente, inicia-se entre o nascimento e os dois anos de idade, sendo mais comum no sexo masculino (65%) do que no sexo feminino ⁽⁵⁵⁾.

A maioria dos casos são esporádicos, mas 10-40% estão associados a consanguinidade familiar ⁽⁶¹⁾.

O glaucoma congénito tem sido associado ao gene CYP1B1 ⁽⁴²⁾.

A nomenclatura utilizada no glaucoma infantil é vasta e complexa, pelo que, considero importante clarificá-la: ⁽⁶¹⁾

- Quando há apenas o envolvimento da MT, designa-se *trabeculodisgenesia isolada*;
- Se houver envolvimento da MT e da íris, a terminologia adequada, é *iridotrabeculodisgenesia*;
- O termo *corneotrabeculodisgenesia*, deve ser empregue se os responsáveis forem a córnea e a MT;

De acordo com a altura de aparecimento este pode ser classificado como: ⁽⁶¹⁾

- *glaucoma de desenvolvimento ou congénito*, quando resultante de anomalias de desenvolvimento do sistema de drenagem do humor aquoso;
- *glaucoma primário do recém-nascido*, quando é clinicamente aparente ao nascimento;
- *glaucoma primário infantil*, se surge entre os primeiros meses e os dois anos de idade;
- *glaucoma primário infantil tardiamente reconhecido*, se o seu surgimento ocorre após os dois anos de idade;

Habitualmente designam-se como *glaucoma primário congénito*, aos últimos três tipos de glaucoma aqui referidos ⁽⁶¹⁾. Pensa-se, que este ocorre devido ao anormal desenvolvimento do ângulo de filtração, levando a uma diminuição da drenagem do fluido aquoso ⁽⁵⁵⁾.

Os sinais e sintomas são variáveis, pelo que, algumas crianças são assintomáticas, enquanto outras experienciam fotofobia, blefarospasmo, epífora, vermelhidão ocular, irritabilidade, buftalmos (diâmetro da córnea > 11 mm) e edema da córnea ^(60, 61).

3.2.2. Glaucoma primário de ângulo aberto

Este é o tipo mais comum de glaucoma, afectando caucasianos e africanos ⁽⁶⁴⁾. Apesar da existência de numerosos casos deste tipo de glaucoma, em 60-70% a causa não é identificada ⁽⁶³⁾.

A sua incidência aumenta com a idade ⁽⁶⁴⁾. Geralmente, há afecção de ambos os olhos, mas não de igual forma. Os sintomas apenas surgem numa fase avançada da doença, devido aos assimétricos défices, que impedem, o seu precoce reconhecimento, sendo que nesta altura o dano já é irreversível. No exame físico, encontra-se um ângulo desobstruído, mas características tipicamente glaucomatosas, são evidenciadas através da visualização da cabeça do nervo óptico (escavação) e do estudo dos campos visuais (escotomas periféricos) ⁽⁶³⁾.

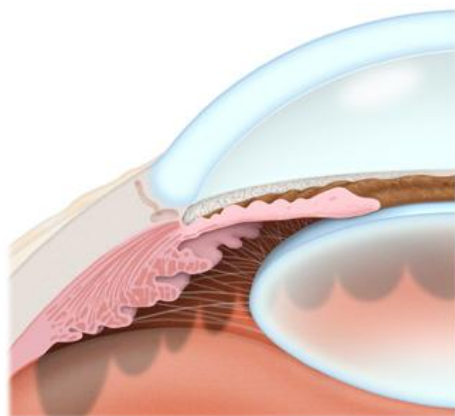


Ilustração 13. Imagem esquematizando o glaucoma de ângulo aberto

Fonte: http://www.efei.com/eye_disease.html

3.2.3. Glaucoma primário de ângulo fechado

Este é quatro a cinco vezes menos frequente do que o GPAA. Ocorre, predominantemente, por bloqueio pupilar, devido a características anatómicas, fisiológicas ou patológicas na câmara anterior do globo ocular ⁽⁶²⁾.

Este bloqueio pupilar, impede o normal circuito do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior. Sendo assim, a pressão na câmara posterior fica mais elevada do que na câmara anterior, levando a um deslocamento anterior da íris periférica, ocluindo o ângulo irídico-corneano ^(55,62).

O glaucoma pode ter uma evolução aguda, intermitente ou mesmo crônica, sendo semelhante, o mecanismo fisiopatológico. Estes diferem nos tempos de instalação, sinais e resolução:

- *glaucoma primário de ângulo fechado agudo*: ocorre um rápido e excessivo aumento na PIO, que não se resolve espontaneamente; tem como sinais, PIO de 50-80 mmHg, diminuição da acuidade visual, edema da córnea, aplanamento da câmara anterior, ângulo ocluído 360 graus, congestão venosa, pupila mediantemente dilatada, reduzida ou inativa, bradicardia ou arritmia; o fundo do disco óptico, pode apresentar-se, edemaciado com congestão venosa e hemorragias, ter aparência normal ou escavação glaucomatosa; como sintomas, apresenta

visão desfocada, “halos” luminosos, cefaleia frontal e ocasionalmente podem surgir náuseas, vômitos, palpitações e contracções abdominais.

- *glaucoma primário de ângulo fechado intermitente*: tem resolução espontânea; os sinais e sintomas são mais atenuados que no anterior.
- *glaucoma primário de ângulo fechado crónico*: neste caso, ocorrem sinéquias permanentes, detectadas gonioscopicamente; PIO > 21 mmHg; a acuidade visual pode estar normal; alterações na visão periférica e dano na cabeça do nervo óptico (características do glaucoma); pode experienciar, algum desconforto (raramente dor) e «halos».

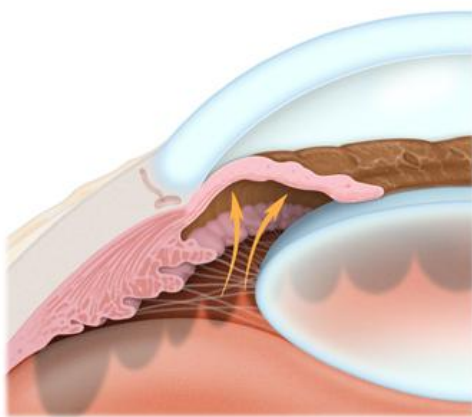


Ilustração 14. Imagem esquematizando o glaucoma de ângulo fechado

Fonte: http://www.efei.com/eye_disease.html

3.2.4. Glaucoma secundário

Como o próprio nome indica, este tipo de glaucoma é secundário a alguma doença oftalmológica, extra-ocular, drogas ou tratamentos que interferiram com a normal drenagem de humor aquoso ⁽⁵⁵⁾.

Entre as doenças oculares, destaca-se a uveíte como uma das mais frequentes, nos medicamentos temos o uso prolongado de corticóides como grande responsável ⁽⁶⁵⁾. O glaucoma secundário pode ser de ângulo aberto ou fechado, consoante o mecanismo fisiopatológico que lhe deu origem ⁽⁵⁵⁾.

Tabela 3. Tipos de Glaucoma e percentagem (%) correspondente de população afectada.

Tipos de Glaucoma	População Afectada (%)
Elevada pressão intra-ocular (IOP >21mmHg)	105 milhões de pessoas
	300.000 crianças
Congénito	(1,3 % glaucoma global)
GPAA	13,5 milhões de pessoas com mais de 40anos (60% glaucoma total)
GPAF	6 milhões de pessoas com mais de 40 anos (26,6% glaucoma total)
Secundário a outras doenças oculares ou sistémicas	2,7 milhões de pessoas (12,1% glaucoma total)

Adaptado de: Thylefors B, Négrel AD. The Global Impact of Glaucoma. WHO Bulletin OMS.

3.3. Factores de risco

O glaucoma é um processo com origem multifactorial, tendo diversos factores de risco, tais como, idade, raça (especialmente negra), miopia (> 4 dioptrias), história familiar, espessura da córnea (fina) e pseudo-exfoliação.

Além destes, existem os factores de risco vasculares, tais como, hemorragia do disco óptico, doenças cerebrais, doenças cardiovasculares, alterações vasoespásticas (fenómeno de Raynaud e migraine), hipercolesterolemia e hiperlipidemia ^(18, 19, 55).

Aqui vão ser melhor caracterizados alguns dos factores de risco para doença glaucomatosa ⁽⁶⁷⁾:

3.3.1. Idade

A lenta progressão da doença glaucomatosa, permite que várias deteriorações, que ocorrem ao longo da vida, se manifestem apenas numa idade mais avançada, justificando assim, que o glaucoma surja, com maior frequência, em idades mais avançadas.

3.3.2. Raça

Pacientes de ascendência negra, têm uma maior pré-disposição, para elevada PIO e para o desenvolvimento de lesões do nervo óptico.

A vida e hábitos quotidianos, talvez devido, aos seus efeitos lesivos na circulação e suas posteriores implicações na génese do glaucoma, também tenham influência neste processo degenerativo. Tal situação foi comprovada, na Suécia, onde estudos revelaram, que o glaucoma de tensão normal é mais frequente em meios urbanos, personalidades mais ambiciosas e indivíduos mais magros ⁽⁶⁷⁾.

3.3.3. Sexo

Entre homens e mulheres não há diferenças entre PIO. Contudo, as mulheres têm uma maior prevalência de glaucoma tensional normal, talvez associado ao síndrome vasoespástico, também predominante neste sexo.

Além disso, as mulheres com GPAA demonstraram ter maior probabilidade de desenvolverem danos glaucomatosos.

3.3.4. Miopia/Hipermetropia

Apesar dos indivíduos com hipermetropia terem um mais elevado risco de desenvolverem GAF, não têm elevada sensibilidade para PIO, tendo por isso, uma frequência de lesões do nervo óptico semelhante aos que têm um índice de refacção normal.

Os míopes, por sua vez, demonstraram ter uma maior sensibilidade à pressão, sendo por isso, mais susceptíveis a danos no nervo óptico.

3.3.5. Problemas circulatórios

Doentes sofrendo de glaucoma têm uma perfusão sanguínea ocular reduzida, inerente a problemas do fluxo sanguíneo, tais como, arteriosclerose e irregularidades vasculares associadas a hipotensão sistémica e vasoespasmos.

Em casos extremos, uma inadequada perfusão, ao proporcionar uma também inadequada nutrição ao nervo óptico, pode ser responsável por danos estruturais deste, mesmo na presença de baixa PIO.

3.3.6. Vasoespasmos

As alterações da circulação, que ocorre, em doentes com síndrome vasoespástico, impedem que os mecanismos de adaptação do olho actuem eficientemente de forma a prevenirem défices circulatórios.

3.3.7. Diabetes Mellitus

Sabe-se que a retinopatia diabética pode levar a grandes aumentos na PIO, no entanto, ainda não se sabe se os diabéticos são mais sensíveis a estes aumentos. Este é, por isso, um factor de risco controverso.

3.3.8. Aparência do disco óptico

Quanto maior é a perda de fibras nervosas, maiores são os danos existentes no nervo óptico. Contudo, ainda não está bem definido, se isto é um verdadeiro factor de risco ou um indicador de risco.

Hemorragias no disco óptico ou perto deste é um factor de risco. Pensa-se que a responsabilidade é da reacção vasoespástica originada pelo sangue.

O tamanho do disco óptico não é um factor de risco, pois a PIO causa os mesmos danos independentemente do seu tamanho. No entanto, é importante analisar o tamanho da escavação fisiológica no disco óptico, como já foi anteriormente explicado.

3.3.9. História familiar

A susceptibilidade genética de tolerância a determinada PIO, pode ser fornecida pela história familiar, ou seja, quando há história familiar de glaucoma, existe maior probabilidade de outros membros da família também virem a ser afectados por esta doença.

3.4. Detecção do glaucoma

Os alarmantes números, que demonstram, a ascensão do glaucoma entre nós, têm levado a uma maior preocupação por parte dos profissionais de saúde. O glaucoma é uma doença silenciosa, principalmente nas fases iniciais, sendo difícil a sua detecção, pelo que a acuidade visual, só é afectada quando a doença se encontra num estágio avançado e geralmente irreversível ⁽¹⁵⁾.

A “World Health Assembly” em Maio de 1975, pediu à OMS que introduzisse medidas que permitissem uma detecção precoce e tratamento de condições que potencialmente originam a cegueira, como é o caso do glaucoma ⁽¹²⁾.

Mais do que uma doença, o glaucoma corresponde a um conjunto de alterações que têm em comum: atrofia e escavação da cabeça do nervo óptico, perda de visão característica e muitas vezes, mas não sempre, aumento da pressão intra-ocular. Assim sendo, o seu vasto campo de intervenção e a difícil obtenção de dados suficientemente uniformes e válidos epidemiologicamente, têm dificultado a actuação das entidades superiores para travar este flagelo ⁽¹²⁾.

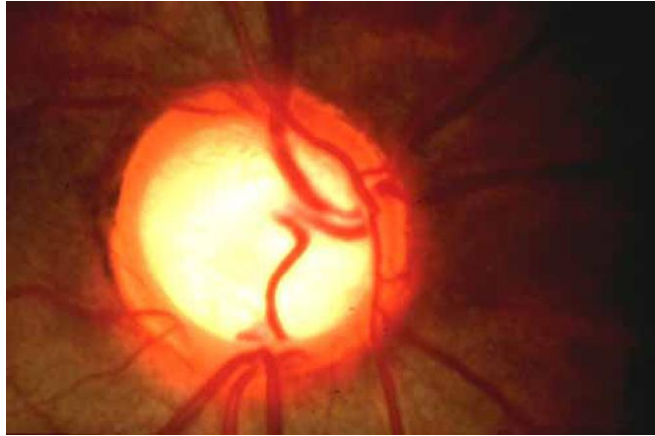


Ilustração 15. Fotografia da escavação do disco óptico no glaucoma

Fonte: <http://www.eyeatlas.com/box/96.htm>

A precoce detecção do glaucoma é essencial não só para que se possam maximizar os benefícios do tratamento mas também para minimizar o seu impacto económico. Nos Estados Unidos, os custos do glaucoma rodam os \$2.5 biliões por ano, sendo que, dos \$1.9 biliões, gastos em custos directos, 38% a 52% são em medicação ⁽³⁾. Estima-se que o custo anual do tratamento do glaucoma aumente de €2,365 para €3,544 por paciente, entre o estágio inicial (hipertensão ocular) e o estágio final ⁽¹⁵⁾.

Os exames clínicos, que permitem, a detecção do glaucoma são ^(20, 55):

- *Exame do globo ocular com dilatação:* a identificação estrutural, contorno e cor do nervo óptico e retina, são melhor analisadas estereoscopicamente, devendo primeiro dilatar-se a pupila para facilitar este exame. Contudo, a dilatação da pupila, através de drogas tópicas ou sistémicas, pode desencadear um contacto irido-trabecular ou bloqueio pupilar, levando a oclusão do ângulo;
- *Tonometria:* o princípio do método do tonómetro é baseado na relação entre a pressão intra-ocular e a força necessária para deformar a normal forma da córnea. Pelo que, quanto maior a PIO, maior a força necessária para que ocorra esta deformação. Vários instrumentos podem ser utilizados para este fim: tonómetro de Shiotz, pneumotonómetro, “air-puff tonometry”,

“tono-pen”, tonómetro de Maklakoff e de Goldmann, sendo este último o mais frequentemente utilizado;

- *Gonioscopia*: exame que permite determinar a topografia do ângulo da câmara anterior do globo ocular;

Os exames complementares de diagnóstico, consistem na ^(20, 55):

- *Campimetria computadorizada*: avalia defeitos no campo visual, permitindo a avaliação da visão periférica (a primeira a ser afectada no glaucoma);



Ilustração 16. Alteração da visão com o glaucoma

Adaptado de: http://www.fishmanvision.com/glaucoma_management

- *Paquimetria ultrasónica*: permite medir com exactidão a espessura da córnea, através de um instrumento com ondas de ultra-som;
- “*Heidelberg Retina Tomograph*”: permite a análise quantitativa e qualitativa do disco óptico, através da imagem tridimensional criada por este método ⁽⁵⁶⁾;

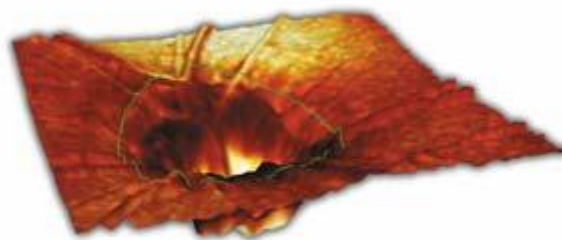


Ilustração 17. Imagem tridimensional do desgaste da cabeça do nervo óptico fornecida por aparelho HRT.

Fonte: <http://www.universityeyeclinic.com/heidelberg-retinal-tomography-hrt>

- *Polarimetria laser:* permite analisar as camadas de fibras nervosas, sendo essencial para a detecção precoce do glaucoma, uma vez que alterações destas fibras ocorrem anos antes do aparecimento de defeitos no campo visual ⁽⁵⁷⁾;
- *Estereofotografias do disco óptico:* analisa e reconstrói imagens a três dimensões, permitindo avaliar o estado da cabeça do nervo óptico e avaliar a eficácia do tratamento ⁽⁵⁹⁾;
- *Tomografia de coerência óptica:* esta técnica aumenta a qualidade da imagem da retina, revelando importantes detalhes sobre a fisiopatologia da retina e do nervo óptico ⁽⁵⁸⁾.

Estuda e avalia a espessura da camada de fibras nervosas, bem como a diminuição da espessura ao longo da evolução da doença. Permite uma análise estatística e exames comparativos ao longo do tempo de seguimento;

Para que se aumentem as taxas de detecção do glaucoma, além do incentivo e esclarecimento, que deve chegar às populações, sobre os benefícios dos exames de rotina oftalmológicos, é também de extrema importância, que se aposte na formação de profissionais de saúde, capazes de lidarem com este problema, bem como na standardização dos protocolos dos exames oftalmológicos ⁽¹⁵⁾.

IV - MECANISMOS DE DEGENERAÇÃO

O nervo óptico consiste de aproximadamente um milhão de axónios, cujos corpos celulares se encontram nas células ganglionares da retina (CGR), pelo que a morte destas células representa a morte do nervo óptico.

A lesão neuronal ocorre por um mecanismo primário e um mecanismo secundário.

4.1. Mecanismo de degenerescência primária

Ocorre uma lesão neuronal directa por aumento da pressão intra-ocular, que actua a nível mecânico, axoplasmático e vascular.

4.1.1. Acção mecânica

Por acção mecânica, pode ocorrer compressão ao nível da lâmina crivosa, sendo que os axónios da CGR são os primeiros a morrerem, provavelmente, devido à baixa densidade de colagénio ⁽¹⁰⁾. A lâmina crivosa pode também perder o seu suporte estrutural, devido a alterações da matriz extracelular. Entre estas, inclui-se engrossamento da membrana, desorganização e fragmentação laminar, aumento de determinados tipos de colagénio e alterações estruturais na elastina, sendo que, alguns destes, mecanismos são referentes aos mecanismos de lesão secundária ⁽²²⁾.

4.1.2. Acção axoplasmática

A elevação da pressão sobre a lâmina crivosa contribui igualmente, para o bloqueio ou retardamento do fluxo axoplasmático ⁽²²⁾. Este é fundamental para a vitalidade da célula neuronal, pelo que, quando danificado leva a que as CGR percam a capacidade de desempenhar conexões sinápticas corticais, morrendo por apoptose ⁽²³⁾.

4.1.3. Acção vascular

A insuficiente perfusão sanguínea da cabeça do nervo óptico, devido ao aumento da PIO, pode ser responsável pela génese da neuropatia óptica glaucomatosa. Também a desregulação das substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina) e vasoconstritoras (angiotensina II, endotelina-1, tromboxano A2 e prostaglandinas H2), ou seja, a perda dos mecanismos de auto-regulação que permitem manter uma pressão de perfusão normal, pode contribuir para a isquémia e morte das CGR, bem como, desencadear os mecanismos secundários de lesão neuronal ⁽²²⁾.

Um potente vasoconstritor, presente na vasculatura ocular – endotelina - foi encontrado em elevadas concentrações em doentes com glaucoma de baixa tensão ocular, pelo que se julga estar envolvido neste processo ⁽²²⁾.

4.2 Mecanismo de degeneração secundária

A lesão secundária é desencadeada pelas CGR e as fibras nervosas no nervo óptico (FNNO), previamente lesionadas. As células que se encontram na proximidade, são também injuriadas, pelos agentes tóxicos que aí se encontram, acabando por degenerarem. Este processo, ocorre de forma contínua, mesmo que o insulto primário tenha terminado ⁽²⁵⁾ e advém essencialmente de dois mecanismos intracelulares: apoptose e excitotoxicidade.

4.2.1. Apoptose

Apoptose é uma forma, geneticamente controlada, de morte das CGR, que ocorre durante o normal desenvolvimento da retina, estando relacionada com a manutenção da homeostase e com a regulação fisiológica dos tecidos, mas pode também ser causada por um estímulo patológico, nomeadamente, pelas doenças que afectam o nervo óptico, como é o caso do glaucoma. A estimulação apoptótica ocorre devido a uma vasta cascata de sinais ^(68, 72).

Vários estudos histopatológicos, em animais com neuropatia óptica glaucomatosa, nos quais se verificam alterações nucleares e ausência de inflamação, têm apoiado a hipótese de apoptose em detrimento da necrose. ⁽²²⁾

Apoptose pode ocorrer por uma via extrínseca e uma via intrínseca. Na primeira, os linfócitos T citotóxicos (LTc) expressam o ligante Fas, que se liga ao seu receptor na célula alvo, levando ao recrutamento de FADD (*Fas-associated death domain*), que vai activar a pró-caspase 8 e esta, por sua vez, activa outras pró-caspases, levando à apoptose. Os LTc, também activam, uma segunda via pró-apoptótica, através da protease granzima B, que ao ser libertada por estas células, entra na célula alvo através da sua associação com as perforinas. Esta protease, vai também, activar inúmeras caspases, contribuindo para o desenrolar desta cascata ⁽⁶⁹⁾.

A via intrínseca ou mitocondrial, que ocorre em resposta a sinais resultantes da lesão do DNA, defeitos no ciclo celular, hipoxia e outras formas de stress celular, envolve igualmente, a libertação de proteínas pró-apoptóticas que activam as enzimas caspases ⁽⁷⁰⁾.

A activação das caspases, depende da permeabilização da membrana externa mitocondrial (PMEM), evento considerado como sem retorno, e compreende a difusão para o citoplasma de inúmeras proteínas, tais como o citocromo C mitocondrial, que normalmente permanecem no espaço entre as membranas externa e interna das mitocondrias ^(70,71).

Aquando da lesão do nervo óptico, o citocromo C mitocondrial liga-se a um factor activador da protease apoptótica (Apaf-1), activando-o. Este vai então ligar-se e clivar a pró-caspase 9 (que tem acção protectora ao aumentar a sobrevivência das CRG após axotomia), activando-a, e levando à, consequente, activação da pró-caspase 3 ^(25,30).

Outro, importante interveniente neste mecanismo, é a família de proteínas BCL-2 que está dividida em membros anti-apoptóticos e pro-apoptóticos. As proteínas BAX, BAD e Bad, Bid, and Bik (sub-

4.2.2.1. Glutamato

O glutamato, principal aminoácido (a.a.) neurotransmissor excitatório do SNC, produz excitação neuronal e participa em várias funções, entre elas a plasticidade neuronal. Este a.a. é controlado pelos transportadores de glutamato ⁽³¹⁾. Foram identificados cinco transportadores, com importantes funções na *clearance* do glutamato: na retina, o transportador excitatório de aminoácidos (TEAA) TEAA-1, localiza-se nas células de Müller e nos astrócitos; TEAA-3 esta presente nas células amácrinas e células ganglionares e por fim o TEAA-5 localiza-se quer nas células bipolares, quer nos fotorreceptores ⁽³²⁾. Os elevados níveis de glutamato extracelular, presentes nos doentes com glaucoma, resultam quer da degeneração das CGR, quer devido ao baixo *uptake* feito pelos transportadores existentes nas células de Müller, o que contribui para a adicional morte das CGR. Ocorre portanto, uma diminuição dos transportadores de glutamato que, em condições normais, transportam este a.a. para o espaço intra-celular, mantendo a sua concentração intra-ocular ⁽³²⁾.

Também os receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), estão diminuídos, contudo, ainda não é bem compreendido se esta diminuição é uma tentativa de compensação ou se faz parte do processo patológico da doença ⁽³²⁾.

Por outro lado, a estimulação dos receptores de NMDA, feito pelo glutamato, resulta na abertura de um canal iónico que é não selectivo para os catiões. Isto permite o fluxo de Na⁺ e de pequenas quantidades de Ca²⁺ para dentro da célula e de K⁺ para fora da célula. Este aumento de cálcio intracelular leva à activação da cascata isquémica (dependente do cálcio) que conduz à morte celular, e aos processos que levarão ao dano celular irreversível ⁽²⁸⁾. Esta teoria, da elevação dos níveis de glutamato, não esta confirmada e tem sido questionada. No entanto, sob determinadas circunstâncias as CGR estão sujeitas à excitotoxicidade provocada pelo glutamato ⁽³³⁾.

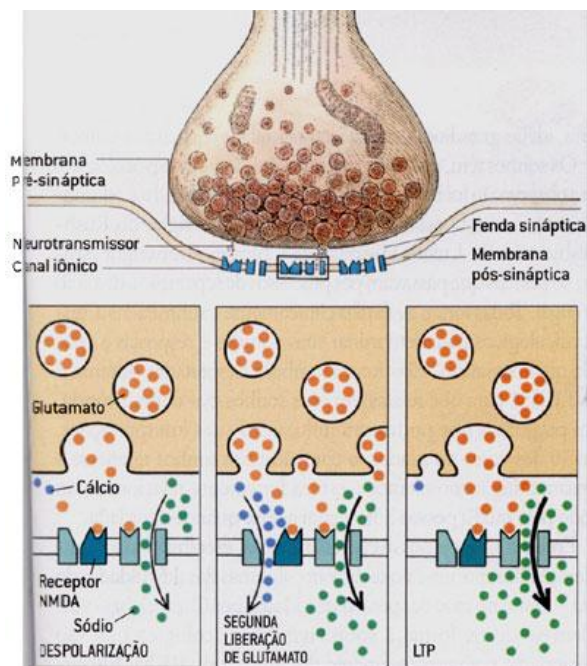


Ilustração 19. Esquema de acção do glutamato

Fonte: <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/figuras.htm>

4.2.2.2 Espécies reactivas de oxigénio e nitrogénio

O stress oxidativo, causado pelo aumento das espécies reactivas de oxigénio (ERO) e pelo dano induzido pelo óxido nítrico tem sido implicado na morte das CGR após lesão axonal que ocorre durante a neurodegeneração ⁽⁷⁵⁾, afectando assim o nervo óptico na GPAA e tem igualmente demonstrado a sua actuação na MT ^(25,84).

As ERO de maior importância são o anião superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (ON^{\cdot}). Outras espécies activas de oxigénio e nitrogénio, tais como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^{\cdot}) e radicais orgânicos (radicais lipídicos e peróxidos, hipocloreto e peroxinitrito) são formados a nível das células, como radicais secundários, sendo bastante lesivos para as mesmas ⁽²⁷⁾.

As ERO têm então um importante papel na patogenia do GPAA, através de várias formas de actuação: (a) o peróxido de hidrogénio induz a degeneração da MT, aumentando assim a resistência ao fluxo do humor aquoso; (b) em doentes com glaucoma verifica-se alteração da actividade da

catalase superóxide dismutase e da via de glutatona, responsáveis pela acção antioxidante da MT, que fica assim sem efeito; (c) o aumento da PIO e a severidade dos defeitos visuais em doentes glaucomatosos, são paralelos à quantidade de lesão oxidativa do DNA que afecta a MT⁽⁷³⁾.

O óxido nítrico é um mediador fisiológico encontrado em várias células do olho, nomeadamente células bipolares, cones e células amácrinas. Participa no processo de regulação do humor aquoso e na neurotransmissão retinal, sendo em condições normais responsável pela “saúde” do nervo óptico.

Habitualmente a óxido nítrico sintetase endotelial (ONSe) e a óxido nítrico sintetase neuronal (ONSn) são activadas pelos tecidos para produzirem ON fisiológico. Contudo o excesso e defeito na produção de óxido nítrico podem levar a várias doenças oculares⁽⁹⁶⁾.

Aqui também, os receptores NMDA, desempenham um importante papel, pois quando sobre-estimulados, levam à activação do óxido nítrico sintetase (ONS) e subsequentemente à excessiva produção de óxido nítrico⁽²⁸⁾.

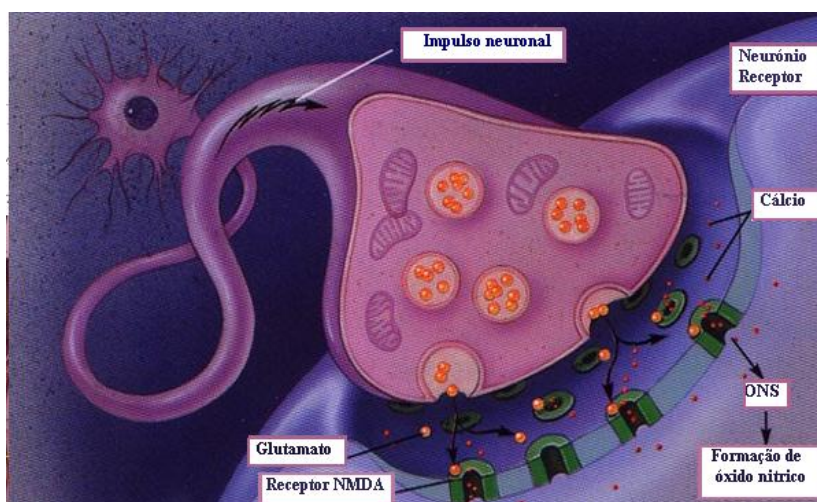


Ilustração 20. Estimulação dos receptores NMDA, pelo glutamato, libertando ON

Adaptado de: <http://www.sfn.org/skins/main/images/brainbriefings/nitric.oxide.illus.large.jpg>

Em situações patológicas, a activação da óxido nítrico sintetase imunológica (ONSi) é responsável pela excessiva produção de ON, levando à sua posterior transformação em nitrito, peroxinitrito e

radicais livres de oxigénio, que serão responsáveis pela degeneração do nervo óptico e consequentemente glaucoma ⁽⁹⁶⁾.

Ou seja, o ON em excesso difunde-se para neurónios adjacentes e combina-se com o oxigénio, formando aniões de peroxinitrito (espécie reactiva de oxigénio), que sendo extremamente tóxicos, induzem a apoptose neuronal ⁽²⁸⁾.

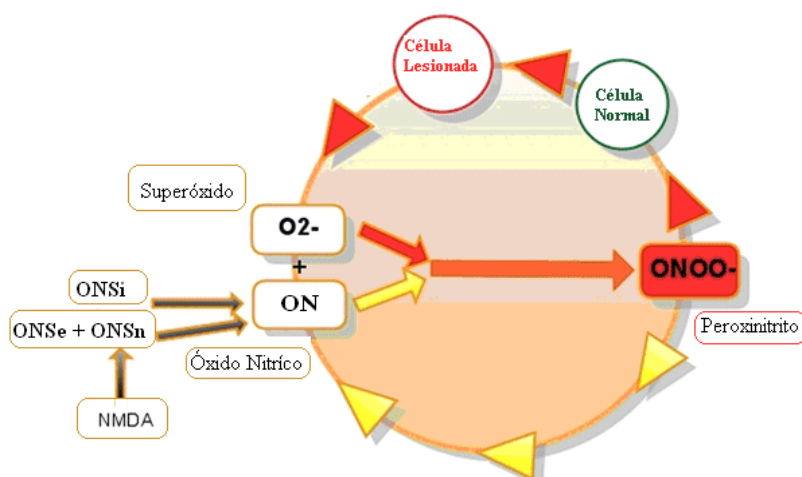


Ilustração 21. Esquema da formação do peroxinitrito

Adaptado de: http://www.prohealth.com/me-cfs/library/showarticle.cfm/id/8749/t/cfids_fm/b1/CFSWEBO

Ao contrário, de um nervo óptico normal, nos doentes com glaucoma, os astrócitos da lâmina crivosa têm elevadas quantidades de ONSi. Mesmo na cabeça de um nervo óptico glaucomatoso a distribuição da ONSi não é feita de forma homogénea, o que pode justificar o facto de a degeneração tecidual também não ser homogénea ⁽⁹⁷⁾.

Em doentes com glaucoma avançado a microglia também contém ONSi ⁽⁹⁷⁾.

Os radicais livres de oxigénio são normalmente inactivados por antioxidantes endógenos, como é o caso da Vitamina E, C e glutatião, no entanto, quando este processo não ocorre e estes permanecem activos, reagem com a maioria dos constituintes macromoleculares celulares e levam à conversão proteica, peroxidação lipídica e quebra de ácidos nucleicos ⁽⁷⁴⁾. A acumulação de espécies reactivas de oxigénio, associadas à diminuição da concentração celular de glutatião (um dos maiores antioxidantes endógenos), é assim, causa comum de doenças degenerativas ⁽⁷⁴⁾.

Paradoxalmente, o stress oxidativo é responsável pela activação do factor NF-kB, que esta implicado no aumento de genes anti-apoptóticos ⁽²⁵⁾.

O óxido nítrico também pode ter um efeito neuroprotector, pela sua acção como vasodilatador, promovendo o aumento do fluxo sanguíneo ⁽³⁴⁾.

4.2.2.3. Factores neurotróficos

Os factores neurotróficos (FN), constituem um grupo heterogéneo de polipeptídeos solúveis, que permitem a sobrevivência, diferenciação, manutenção e quando possível, a regeneração axonal nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP), agindo através de receptores específicos ⁽³⁵⁾.

Cria-se então um complexo neurotrofina/receptor que é retrogradamente transportado para o corpo celular ⁽¹⁰⁾.

Entre estes factores, destaca-se o *neurotrófico derivado do cérebro (FNDC)* e o seu receptor *TrkB* que têm um importante papel para a sobrevivência das CGR, quer durante o desenvolvimento, quer na vida adulta ⁽²²⁾.

Como referido anteriormente, a escavação do disco óptico está associada a compressão do tecido conjuntivo, existente na lâmina crivosa, que é responsável pelo suporte dos axónios das CGR. Ou seja, a elevada PIO e as alterações inerentes a esta, bloqueiam o transporte de FN, privando as CGR de neurotrofinas e contribuindo assim para a morte celular ⁽¹⁰⁾.

A diminuição do fluxo sanguíneo à porção anterior do nervo óptico, também contribui para a diminuição desde fluxo axoplasmático, diminuindo o transporte de factores neurotróficos ⁽²²⁾.

4.2.2.4. Outros

O papel do *factor de necrose tumoral (FNT-alfa)* é controverso. Este é por vezes considerado como pró-apoptótico, pois encontra-se sobre-regulado em retinas glaucomatosas e na cabeça do nervo

óptico. Outros consideram-no como neuroprotector, talvez devido à sua acção na activação da via Akt/PKB ⁽²⁵⁾.

Esta controvérsia advém das funções opostas dos dois receptores do FNT: FNT-R1 induz a neurodegeneração e FNT-R2 promove a neuroprotecção. Isto porque FNT-R1 inibe a fosfatase-quinase-3, necessária à fosforilação e activação da via Akt/PKB ⁽³⁹⁾.

Esta via, por um lado, activa a NF-KB necessária à transcrição de genes pró-sobreviventes e por outro fosforila o BAD, que perde assim a sua função pró-apoptótica. Ou seja, uma das maiores funções da via Akt/PKB é promover a sobrevivência de células mediadoras de factores de crescimento e bloquear a apoptose. Logo, ao evitar a sua activação, o FNT-R1, está a contribuir para a neurodegeneração ⁽³⁰⁾.

Também os anticorpos *auto-ímmunes e elementos vasculares do nervo óptico* participam neste processo. Entre estes, evidenciou-se um aumento dos anticorpos anti-Ro/SS-A, das proteínas de choque, dos anti-Rodopsina e da para-proteína ⁽²²⁾. O mecanismo de actuação destes componentes auto-ímmunes ainda não está esclarecido.

Recentemente, foram também identificados anticorpos contra os proteoglicanos. Estas proteínas são responsáveis pela estrutura de apoio do nervo óptico e vasos sanguíneos, entre outras funções. Os anticorpos formados contra estes proteoglicanos podem enfraquecer o tecido conjuntivo da matriz que suporta a lâmina crívosa, aumentando a susceptibilidade desta lâmina à força mecânica. Além disso, em virtude destes glicosaminoglicanos estarem presentes na parede das células dos vasos sanguíneos, é possível que exerçam também um efeito sobre a auto-regulação vascular ⁽²²⁾.

O *genoma*, também tem a sua influência em todo este processo, sendo principalmente, responsável pelo glaucoma de início precoce (antes dos quarenta anos de idade). Foram associados ao glaucoma primário de ângulo aberto, 13 loci do genoma, tendo sido identificados três genes, sendo estes o

MYOC, OPTN e o WDR36. Contudo, apenas estão presentes numa pequena percentagem de doentes com glaucoma (menos de 5%) ^(40, 41).

O gene CYP1B1 está essencialmente relacionado com o glaucoma congénito, podendo também estar presente, numa pequena percentagem de doentes com glaucoma primário juvenil ⁽⁴²⁾.

A descoberta dos genes relacionados com o glaucoma, permite a detecção precoce daqueles que apesar de pré-sintomáticos apresentam risco de desenvolverem a doença ⁽⁴³⁾.

A genética contribui também, para que haja uma melhor compreensão sobre os mecanismos do glaucoma, permitindo uma abordagem terapêutica mais eficaz.

As *celulas microgliais*, também foram identificadas como intervenientes no glaucoma (*Catalyst for a cure consortium 2006*). Estas células parecem estar envolvidas nos processos iniciais e tardios da doença. Inicialmente, contribuindo para o lento processo de atrofia das CGR, e tardiamente mediando a difusão da doença ⁽⁸⁾.

V - NEUROPROTECÇÃO NO GLAUCOMA

5.1. Descobrir a neuroprotecção

Embora o completo entendimento da patogenia da neuropatia óptica no glaucoma apresente aspectos controversos, o aumento da pressão ocular é, sem dúvida, o principal factor de risco para o início e o desenvolvimento da doença ⁽⁴⁴⁾. Não existe contudo, uma relação causal directa entre um determinado valor da pressão intra-ocular e o aparecimento da doença. Aliás, muitos doentes com baixa PIO, progressivamente desenvolvem lesão do nervo óptico, o que levou à necessidade de procura de novos tratamentos. Actualmente os únicos tratamentos farmacológicos aprovados são aqueles que têm como objectivo uma diminuição da pressão intra-ocular ⁽²⁵⁾, esta situação tem suscitado um crescente interesse na procura de novos tratamentos, pelo que se têm realizado diversos estudos no âmbito dos eventos que levam à morte das CGR, tais como: diminuição de neurotrofinas devido ao bloqueio do transporte axoplasmático retrógrado, excitotoxicidade induzida pelo glutamato, formação de radicais livres de oxigénio, neurotoxicidade induzida pelo óxido nítrico, apoptose e muitos outros intervenientes.

O melhor entendimento sobre o processo de degeneração do nervo óptico no glaucoma permitiu que se alargassem os horizontes terapêuticos desta patologia.

Surgem assim os agentes *neuroprotectores*, que além de prevenirem, também retardam e restauram as lesões primárias, evitando toda esta cascata de acontecimentos lesivos para o nervo óptico.

Em 1996, foi Dreyer, quem levantou o maior interesse pela neuroprotecção com a publicação de trabalhos sobre os elevados níveis de glutamato encontrados em doentes glaucomatosos.

Desde então, vários foram os estudos em torno dos factores que, para além da elevação da PIO, influenciam a morte de células ganglionares da retina no glaucoma ⁽⁶⁰⁾.

Inicia-se assim uma nova estratégia que visa tratar alterações do sistema nervoso, prevenindo a morte neuronal, ⁽²⁵⁾ promovendo o bloqueio dos eventos da lesão primária, aumentando os mecanismos de sobrevivência das CGR e das fibras do nervo óptico, ou seja, prevenindo a perda irreversível de células que ocorre no glaucoma. Consiste de uma terapia directamente dirigida contra a perda neuronal, actuando tanto de uma forma profiláctica, como após o insulto inicial ter ocorrido ⁽³³⁾.

As CGR são os principais alvos, por três motivos: morrem como resultado da neuropatia óptica; a sua morte é irreversível, uma vez que são neurónios do SNC; são responsáveis pelos sinais visuais transmitidos desde a retina até ao cérebro, portanto, são o principal alvo, dado que a sua morte leva a perda irreversível da visão ⁽⁴⁷⁾.

A neuroprotecção tem-se desenvolvido ao longo das últimas três décadas, para utilização em várias doenças neurodegenerativas e traumáticas, tais como, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, VIH demencial, epilepsia, esclerose amiotrófica lateral, isquémia cerebral aguda e trauma neuronal. Contudo o seu envolvimento no tratamento do glaucoma é muito recente ⁽²²⁾.

Antes de mais, é necessário analisar os efeitos benéficos comparativamente aos efeitos adversos destas drogas, bem como as suas interferências com os processos fisiológicos; se é necessária a associação de múltiplas terapias, uma vez que neste processo estão implicadas múltiplas vias de acção e por último é importante conhecer a farmacocinética de cada droga (ex. os factores de crescimento, que são moléculas de grande tamanho não atravessam a barreira hemato-encefálica - BHE) ⁽⁴⁸⁾. Ou seja, para que um neuroprotector seja aceite e utilizado, necessita de satisfazer quatro critérios essenciais: (1) possuir receptores na retina, (2) demonstrar actividade neuroprotectora em estudos laboratoriais e ter efeitos na sobrevivência das CGR mensuráveis, (3) alcançar a retina em concentrações eficazes, após administração de doses clínicas e por último (4) demonstrar actividade neuroprotectora em humanos ⁽²⁶⁾.

As possíveis formas de neuroprotecção vão desde a modulação imune, condições pré-adjacentes até aos métodos farmacológicos, nos quais se incluem os antagonistas do glutamato, os bloqueadores dos canais de cálcio, os agonistas alfa-adrenérgicos, os factores neurotróficos, os inibidores do óxido nítrico sintetase, os inibidores da apoptose e por fim os removedores das espécies reactivas de oxigénio.

A neuroprotecção pode actuar em três níveis: A nível extracelular, através do bloqueio dos mediadores da LN secundária e da modulação das células imunitárias; a nível da superfície de membrana celular ao bloquear os receptores de superfície das CGR para os mediadores da LN secundária e por último no meio intracelular ao activar os genes anti-apoptóticos ⁽²³⁾.

Várias teorias sobre a sua forma de actuação têm sido propostas uma vez que as diversas vias que levam à degeneração neuronal, são também vias de acesso dos neuroprotectores:

Um vasto número de moléculas que afectam a apoptose tem demonstrado ser de grande importância na morte de CGR após vários insultos. Uma destas, a proteína X associada a BCL-2 (BAX) é a de maior importância na apoptose mediada mitocondrialmente ⁽⁸⁰⁾.

A via de degeneração axonal é BAX-independente e a via de morte de CGR é BAX-dependente, ou seja, é apoptótica. No entanto a BAX demonstrou susceptibilidade endógena quer para a morte de CGR, quer para a degeneração. Assim sendo, a redução de níveis de BAX na retina, através do uso *de inibidores de BAX*, pode retardar a perda de visão associada ao glaucoma ⁽⁸⁰⁾.

A inibição do BAX também demonstrou ter efeito na diminuição ou limitação da elevação da PIO, reforçando o efeito e a necessidade de mais estudos sobre as vias apoptóticas e as drogas anti-apoptóticas na PIO responsável pelo glaucoma ⁽⁸⁰⁾.

O uso de terapia genética ao reprogramar as células a produzirem proteínas anti-apoptóticas (como a Bcl- x) que se contraponham ao efeito das proteínas apoptóticas é, por isso, promissora ⁽⁸⁶⁾.

A *minociclina*, uma tetraciclina de segunda geração tem demonstrado inibir a caspase-3 (enzima essencial no processo de apoptose), sendo assim prometedora, como anti-apoptótico, ou seja, como neuroprotector ⁽⁹⁸⁾.

O papel exacto da *miocilina* (glicoproteína codificada pelo gene MYOC) na patogenia do glaucoma ainda não é bem compreendido ⁽⁸⁶⁾. Existem evidências de que níveis anormalmente altos de miocilina, estão associados com a obstrução do normal fluxo de humor aquoso ⁽⁹⁵⁾.

Mutações do gene que codifica a miocilina têm também, sido associadas, a glaucoma juvenil de ângulo aberto e ao GPAA ^(94, 95).

O emprego da terapia genética poderá evitar a síntese desta proteína e conseqüentemente evitar o desenvolvimento do glaucoma, muito antes do aparecimento de dano no nervo óptico ou de defeito de campo visual.

No entanto, alguns estudos consideram a miocilina um possível agente terapêutico de doenças degenerativas da retina e nervo óptico. Esta mostrou inibir a proliferação de células microgliais, inibição das caspases 1 e 3, diminuição da permeabilidade mitocondrial mediada pelo citocromo C e diminuição do óxido nítrico sintetase ⁽⁸¹⁾. Pelo que esta glicoproteína ainda é alvo de muita controvérsia.

Compostos com efeito no citoesqueleto, são importantes devido às suas possibilidades terapêuticas para a redução da PIO a longo prazo ⁽⁹¹⁾. Como já foi, anteriormente referido, o glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva, muitas vezes causada por aumento da PIO devido a uma anormal resistência ao fluxo de humor aquoso através da MT e do canal de Schlemm.

A disrupção das estruturas do citoesqueleto, pode levar a diminuição da contractilidade celular e secundariamente, à diminuição das adesões celulares, o que por sua vez, origina redução da resistência da MT ao fluxo aquoso, diminuindo assim a PIO ⁽⁹²⁾. Ou seja, através de terapias genéticas, cujo alvo é a actina, é possível modular o fluxo de humor aquoso ⁽⁹²⁾.

A importância dos *FNDC* na sobrevivência das CGR levou a que, também estes se tornassem alvos de estudos genéticos. Em modelos animais, já se demonstrou, que injeções repetidas de neurotrofinas, tais como, NT-4, factor neurotrófico derivado de células gliais e factor neurotrófico ciliar possam prevenir a curto prazo a morte apoptótica das CGR ⁽⁹³⁾. Mas estes procedimentos, ainda apresentam inúmeras desvantagens, como por exemplo, o facto de estas grandes moléculas, não conseguirem penetrar na BHE em quantidades suficientes para que possam exercer significado clínico, tendo por isso que ser administradas intra-vitreamente ou intra-tecalmente ⁽⁸⁶⁾.

A *terapia auto-imune* tem-se demonstrado bastante promissora, pois utiliza o próprio sistema imune para fornecer os componentes neuroprotectores necessários ao local onde ocorre o insulto primário ⁽⁹⁸⁾. A resposta imune adaptativa é efectuada através das células T, directamente contra os auto-antígenos, segundo este conceito, a lesão mecânica ou bioquímica, invoca uma resposta auto-imune fisiológica específica contra auto-antígenos que residem no local de lesão, protegendo assim o nervo óptico.

O sistema auto-imune, que é activado após trauma do SNC, pode ser terapêuticamente manipulado, para que haja, uma neuroprotecção mais eficaz ⁽⁹⁸⁾.

Este tipo de neuroprotecção, demonstrou ser mais eficaz na prevenção secundária da degeneração e na recuperação de lesões axonais, do que em outras modalidades neuroprotectoras, podendo ser efectuada por transferência passiva de células T, mas também através da vacinação com antígenos relevantes ⁽⁹⁸⁾.

A vacinação com copaxone (Cop-1) - acetato de glatiramer - surge então na sequência da “protecção auto-imune”. O cop-1 é um copolímero sintético que ao reagir com as células T, activa-as para a auto-reparação, ou seja, a vacina tem como objectivo aumentar as auto-defesas do organismo, aumentando assim o sistema reparador ^(52, 53).

A excessiva estimulação de NMDA, induzida por isquémia, leva a exotoxicidade bem como ao excessivo influxo de cálcio, pelo que os *antagonistas dos receptores de NMDA* podem ter efeito neuroprotector ⁽²⁵⁾. Entre estes destacam-se memantina, amantadina, MK-801 (dozocilpine), canabinoide HU-201, riluzol e a cetamina ⁽²³⁾.

Por exemplo o MK-801, não só demonstrou ter efeitos protectores contra a apoptose das CGR, mas também se mostrou eficaz ao atenuar a activação da p38 MAP quinase (reguladora de apoptose) de forma dose-dependente ⁽⁸³⁾.

Os *bloqueadores de canais de cálcio*, como é o exemplo da flunarizina, parecem neutralizar o influxo de cálcio induzido pelo glutamato-NMDA, no entanto, existe a constante preocupação de que levem a uma diminuição de perfusão sanguínea e consequentemente a mais isquémia.

Os *inibidores da óxido nítrico sintetase*, são igualmente considerados como agentes neuroprotectores. A hipótese de que o glaucoma pode resultar do efeito neurotóxico do ON, levou a que surgisse um novo conceito de neuroprotecção, com inibidores da indução ou da actividade da ONSi. Esta inibição pode ser atingida através de citocinas (TNFab, IL-1ra, IL-4, IL-8, IL-10, IL-13), antagonistas dos factores activadores de plaquetas (FAP), inibidores da proteína quinase C e bloqueadores da síntese de IL-1 ⁽⁹⁶⁾.

A ONSi, como referi no capítulo anterior, é a principal responsável pelo excesso de óxido nítrico. Esta enzima é activada em situações patológicas, induzida pela inflamação, lipopolisacaridasas, endotóxicas, citocinas, mas é também activada pelos iões intracelulares de cálcio livre, calmodulina (caM), glutamato e fosforilação de calcineurina. Assim sendo, a TMB (*N,N9-diethylamino alkyl trimethoxy benzoate*), calmidazolio, bloqueadores de glutamato e a ciclosporina A, podem inibir indirectamente a ONSi. Esta inibição pode ser igualmente feita de forma directa através dos inibidores da L-arginina ⁽⁹⁶⁾.

Existe então, uma enorme possibilidade, de que os inibidores da indução e actividade da ONSi possam resultar na prevenção e tratamento do glaucoma ⁽⁹⁶⁾

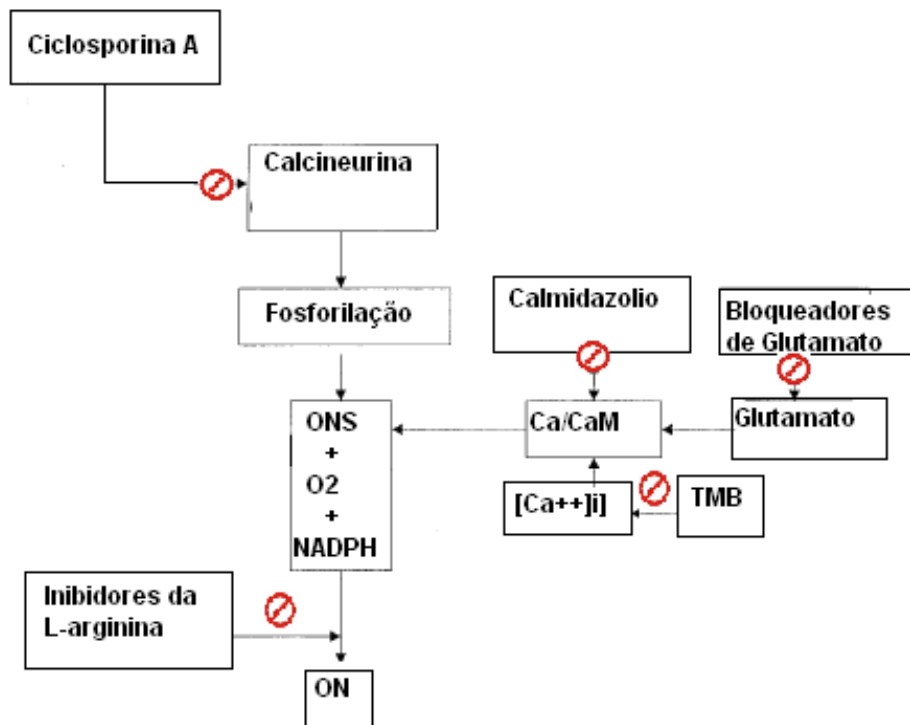


Ilustração 22. Produção /Inibição do óxido nítrico

Adaptado de: Chiou GY. Review: Effects of Nitric Oxide on Eye Diseases and Their Treatment. J Ocul Pharmacol Therap. 2001; 17 (2)

O *gene lento de degeneração Walleriana Wld(S)*, é uma mutação espontânea dominante que atrasa a degeneração axonal por duas ou três semana ^(77, 78).

A degeneração axonal deve então ser prevenida, para que as CGR permaneçam funcionais. Assim sendo, fármacos que aumentem ou imitem este mecanismo protector da Wld(S), podem oferecer importantes melhorias na terapia do glaucoma ⁽⁷⁹⁾.

As *células Müller* (as predominantes células gliais da retina) aquando da lesão da retina sofrem alterações morfológicas, celulares e moleculares significativas. Estas células expressam factores de

crescimento (factor de crescimento fibroblástico), transportadores de neurotransmissores, agentes antioxidantes (glutathione) e actuam no “uptake” e degradação do glutamato excitotóxico. Todas estas acções reflectem o seu envolvimento na prevenção das lesões excitotóxicas da retina ^(84, 85). Desempenham assim um papel de protecção na morte das CGR induzida por NMDA ⁽⁸²⁾. As células de Muller, ao produzirem e libertarem elevados níveis de FNDC, contribuem também, para a sobrevivência neuronal ⁽²⁴⁾.

O *extracto de ginkgo biloba*, é actualmente, o agente complementar medicinal mais bem documentado para o tratamento do glaucoma. Apresentando-se com inúmeras propriedades, entre as quais, aumento do fluxo sanguíneo ocular, actividade antioxidante e inibição do óxido nítrico ⁽⁵¹⁾.

As *estatinas* parecem também ter efeito neuroprotector, bloqueando a citotoxicidade mediada pelo glutamato através das suas actividades anti-inflamatórias ⁽⁹⁹⁾.

Pensa-se que estas também actuam, melhorando o fluxo sanguíneo, directamente ou indirectamente, reduzindo a aterosclerose. As estatinas parecem também aumentar a actividade das células da MT em drenar o excesso de fluído intra-ocular ⁽¹⁰⁰⁾.

A *eritropoietina (EPO)* tem demonstrado o seu potencial como complemento da terapia anti-hipertensora, bem como na prevenção da perda das CGR, pelo que se pensa que o seu efeito neuroprotector advém da sua capacidade de inibir a apoptose destas células ⁽⁵⁴⁾.

A EPO inibe a apoptose das células progenitoras eritrócitárias, aumentando assim, o número de glóbulos vermelhos no sangue. Recentes pesquisas evidenciaram a existência de receptores de EPO nas células ganglionares da retina sugerindo que esta actuará ao nível das CGR da mesma forma que nos eritrócitos, ou seja, inibindo a apoptose ⁽⁸⁶⁾.

A *brimonidina* (agonista alfa-adrenérgico), utilizado para diminuir a PIO, tem demonstrado efeito neuroprotector, nomeadamente minimizando a perda de CGR, prevenindo o aumento de glutamato no humor vítreo e promovendo a produção de FNDC nas CGR ^(50, 98). Este fármaco, também actua ao manter os níveis de BCL-2, mantendo assim, a actividade do sistema anti-apoptótico intrínseco ⁽⁷⁶⁾. Também o *betaxolol*, bloqueador do receptor beta 1 adrenérgico (antagonista adrenérgico), parece proteger as CGR, dos insultos de isquémia/reperfusão. Este fármaco bloqueia os canais de cálcio, reduzindo o seu influxo para as células ⁽⁹⁸⁾.

No início do processo de glaucoma, ocorrem alterações do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico, o que causa um compromisso da energia disponibilizada para os requerimentos das CGR, tornando-as assim mais susceptíveis a insultos adicionais. Estas células, sendo muito especializadas, contêm inúmeras mitocôndrias o que vai de encontro as suas elevadas necessidades energéticas. Assim sendo, substâncias que aumentam a função energética das mitocôndrias, permitem que as CGR permaneçam funcionais, desacelerando o processo de apoptose. O *ácido alfa-lipóico*, *monohidrato de creatina* e a *nicotinamida*, são algumas das substâncias existentes no corpo humano e que têm preenchido estes requisitos, estando por isso em estudo ⁽⁸⁶⁾.

Os *estrógenos* melhoram o fluxo sanguíneo e protegem as células cerebrais. De encontro a esta noção, alguns estudos recentes, evidenciaram uma diminuição do fluxo sanguíneo e uma fina camada de fibras nervosas da retina, naquelas mulheres que não utilizaram terapia hormonal de substituição. Assim, surgiu a hipótese de que as mulheres que iniciam uma menopausa precoce (antes dos 45 anos) têm maior risco de desenvolverem GPAA, pelo que a reposição hormonal pode ter efeito protector ⁽³⁷⁾.

Os estrogéneos, têm igualmente, demonstrado acção antioxidante, protegendo contra o stress oxidativo, que como já foi aqui referido, tem um importante papel na fisiopatologia desta doença ⁽³⁸⁾.

5.2. Utilização da neuroprotecção

Uma eficaz neuroprotecção é aquela em que as características estruturais e funcionais são preservadas, permitindo a manutenção da visão.

Foram propostas algumas guidelines (*Simpósio Internacional de Neuroprotecção Ocular*) para definir quais os doentes que poderão beneficiar do uso de neuroprotectores: ⁽⁴⁸⁾

- no glaucoma avançado, onde a fixação e a mobilidade do paciente é ameaçada e no glaucoma moderado, com risco elevado de progressão, devem usar-se os convencionais hipotensores e os neuroprotectores;
- no glaucoma moderado, com baixo risco de progressão e no glaucoma leve, são preferencialmente utilizados os hipotensores, podendo-se considerar neuroprotecção em casos em que o tratamento inicial não se mostre suficiente e se houver um aumento do risco de lesão ou de progressão da doença;
- nos casos de suspeita de glaucoma, os hipotensores são igualmente os fármacos de eleição, sendo ponderada a utilização de neuroprotectores, de acordo com as preferências do doente, elevado risco doença glaucomatosa, ou em casos em que apenas um olho esteja funcional, havendo por isso uma preocupação acrescida .

5.3. Limitações da neuroprotecção

Para que os neuroprotectores se tornem uma terapêutica realista, várias etapas têm que ser testadas e ultrapassadas.

Vários são os factores, que devem ser tidos em conta, quando se desenvolvem estratégias para a restauração do nervo óptico. É necessário que se modulem os factores ambientais da retina, limitando futuros danos e que se crie um ambiente facilitador da reparação dos danos já existentes. Após a compreensão dos mecanismos de lesão celular em culturas, dos mecanismos de lesão do SNC em

modelos animais, bem como da demonstração da neuroprotecção em modelos animais com glaucoma, recentemente, têm-se testado estes fármacos em grupos randomizados e controlados ⁽⁴⁷⁾.

Por enquanto, a maioria do conhecimento que se tem acerca destes, deriva de estudos realizados em animais de laboratório e em culturas neuronais ou gliais, havendo o risco de que alguns dos mecanismos envolvidos, quer na neuroprotecção, quer na neurodegeneração, sejam específicos das espécies animais em estudo. Devido à variabilidade da progressão da doença e da variabilidade das medições da estrutura e função do nervo óptico, é necessário que centenas e milhares de grupos controlados sejam testados ⁽⁴⁷⁾.

Há que referir, que os mecanismos de lesão neuronal empregues, criam condições distintas das lesões provocadas pelo glaucoma, constituindo assim, outra das limitações encontradas ⁽²³⁾.

Outro obstáculo, tem sido a duração dos testes para avaliar os efeitos da neuroprotecção que é necessariamente mais longa, do que a necessária para avaliar os efeitos da diminuição da pressão-ocular ⁽⁴⁴⁾. O facto de muitas drogas terem, simultaneamente, efeitos neuroprotectores, nulos ou mesmo neurodegenerativos, implica também, que mais estudos sejam feitos para a sua melhor compreensão ⁽²³⁾.

Além dos critérios, anteriormente referidos, é necessário que as drogas tenham receptores específicos e alcancem a retina e o nervo óptico em concentrações terapêuticas, para que possam então ser reconhecidas como agentes neuroprotectores no glaucoma e possam ser aprovadas e comercializadas ⁽⁴⁴⁾. É portanto essencial, que estas sejam reconhecidas como eficazes e seguras, pelo que os efeitos benéficos devem superar os adversos.

VI – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ao longo desta dissertação, pretendeu-se fazer uma abordagem integrada e actualizada do glaucoma, partindo-se de uma vasta pesquisa bibliográfica, que possibilitou a compilação, das mais actuais, ideias e debates neste tema.

Uma síntese de factos históricos, permitindo a contextualização da doença glaucomatosa, bem como, uma abordagem epidemiológica, dando noção da extensão desta problemática, são aqui abordados.

É também descrita de forma resumida a anatomia e fisiologia do olho, para que haja uma melhor compreensão de todos os mecanismos que levam ao glaucoma, reportando-nos assim ao tema central deste mestrado - a neuroprotecção - área ainda em estudo, mas muito promissora no âmbito da prevenção e tratamento do glaucoma.

O glaucoma é um problema em ascensão, sendo uma das principais causas de cegueira em Portugal, sobretudo nas pessoas mais idosas ⁽³⁶⁾. Esta situação, tem suscitado uma necessidade acrescida de intervenção quer na sensibilização das populações, quer na procura de novos tratamentos que ofereçam respostas inovadoras.

Esta é uma doença de origem multifactorial, tendo o aumento da PIO, como principal factor de risco, pelo que durante muitos anos, o único tratamento consistia em baixar esta pressão. Contudo, verificou-se que doentes com elevada PIO, não tinham alterações neuronais, e outros com baixa PIO eram portadores de doença glaucomatosa. Assim, foram impulsionados novos estudos, com o intuito de compreender o mecanismo de degeneração subjacente ao glaucoma, dando assim a conhecer novos alvos de actuação que permitam travar esta doença.

As inúmeras alterações podem dividir-se maioritariamente em: lesões primárias, que englobam as alterações mecânicas, vasculares e axoplasmáticas, provenientes da acção directa do aumento da PIO e lesões secundárias, que correspondem a fenómenos facilitadores de apoptose e excitotoxicidade, sendo que todas estas levam a morte das CGR, perda de fibras nervosas da retina e atrofia óptica.

Muitas têm sido as terapias, que parecem, intervir ao longo desta vasta cascata de acontecimentos, evitando, desta forma, a lesão celular.

A neuroprotecção pode ser adquirida por vias farmacológicas e imunológicas. A intervenção farmacológica passa pela neutralização de alguns efeitos dos factores tóxicos derivados do nervo, poupando os neurónios. Por outro lado, as intervenções imunológicas procuram através dos mecanismos auto-reparadores, contrapor os efeitos tóxicos desta cascata.

Muito se tem dito acerca da etiologia desta patologia, muito se tem especulado e muitos estudos se têm feito, na tentativa de minimizar o impacto desta doença, que é cada vez mais prevalente, em países como o nosso, onde há cada vez mais uma população envelhecida.

Em estudos experimentais, a neuroprotecção tem-se mostrado eficaz, evitando a perda de CGR. No entanto, em humanos ainda faltam algumas evidências que permitam que esta terapia seja aprovada ⁽²⁹⁾. Actualmente, mais de 500 produtos foram investigados pelos seus efeitos neuroprotectores, mas têm tido uma baixa taxa de sucesso em experimentações humanas ⁽¹¹⁾.

No entanto, continua a assentar na neuroprotecção, a esperança de que num futuro próximo, esta possa trazer uma estratégia e abordagem terapêutica, completamente nova no tratamento do glaucoma, melhorando os resultados pouco satisfatórios, que actualmente, existem relativamente à prevenção da neuropatia óptica glaucomatosa e cegueira.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Ophthalmology [página na internet]; The eye M.D. Association [acesso em 2008 Ago 14]. Disponível em : <http://www.aaopt.org/>
2. Sudha A. Anatomy, physiology, histology and normal cytology of eye. J Cytol [periódico na internet] 2007 [acesso em 2008 Ago 21]; 24:16-9. Disponível em: <http://www.jcytol.org/text.asp?2007/24/1/16/42084>
3. Rylander NR, Vold SD. Cost Analysis of Glaucoma Medications. Am J Ophthalmol. 2008;145:106-113
4. Gray, Henry. Anatomy of the Human Body. 20ª edição. Warren H. Lewis (Filadélfia): Lea & Febiger, 1918
5. Robert H Graham. Extraocular Muscles, Anatomy. Medscape [periódico na internet]. 2006 Setem [acesso em 2008 Ago 24]. Disponível em : <http://www.medscape.com/medicalstudents>
6. Guy J Petruzzelli. Orbit anatomy. Medscape [periódico na internet]. 2008 Mar [acesso em 2008 Agosto 24]. Disponível em: <http://www.medscape.com/medicalstudents>
7. The free ophthalmology textbook for medical students [homepage na internet]; 2008 Out [acesso em 2008 Nov 11]. Disponível em: <http://www.opthobook.com/>
8. Glaucoma Research Foundation [página da internet]. [acesso em 2008 Ago 20]. Disponível em: www.glaucoma.org
9. National Library of medicine [página na internet]. National Institutes of Health. [acesso em 2008 Ago 20]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov>
10. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley H A, Kerrigan–Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed Axonal Transport of BDNF and Its Receptor TrkB in Experimental Glaucoma transporte axonal. IOVS. Mar 2000; 41 (3)
11. Levin LA, Peeples P. History of Neuroprotection and Rationale as a Therapy for Glaucoma. AJMC. [periódico na internet] Fev 2008 [acesso em Setem 2008]; 14 Disponível em: <http://www.ajmc.com/article.cfm?ID=10020>
12. Thylefors B, Négrel AD. The Global Impact of Glaucoma. WHO Bulletin OMS. 1994;72
13. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. BJO. 2006;90
14. World Glaucoma Day [página na intranet]. The World Glaucoma Association. [acesso em 2008 Ago 15]. Disponível em: <http://www.wgday.net/inner.php?pageid=6>
15. Topouzis FMD. Glaucoma: early detection for maximum protection. oteurope. Nov 2007
16. Zabala LL. Fisiopatologia do glaucoma primário. Ver med port. Bol-Soc-Port-Hemorreol Microcircul, 2000, Vol. 15, Nº 2, pág. 27-51.
17. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. WHO. Nov 2004; 82. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/11/feature1104/en/>
18. Najjar D. Glaucoma: made ridiculously simple. [acesso em 2008 Ago 30]. Disponível em: <http://www.eyeweb.org/glaucoma.htm>
19. University of Washington Department of Ophthalmology [página na internet]. Glaucoma Service at the University of Washington. [atualizada em 2007; acesso em 2008 Ago 31]. Disponível em: <http://depts.washington.edu/opthweb/iop.html>
20. National Eye Institute [página na internet]. National Institutes of Health. [atualizada em 2008 Nov; acesso em 2008 Nov]. Disponível em: http://www.nei.nih.gov/health/glaucoma/glaucoma_facts.asp
21. Lang G. Ophthalmology-A pocket Textbook Atlas. 2ª edição. Georg Thieme Verlag; 2007

22. Kwon YH, Mansberger SL, Coffi GA. Retinal Ganglion Cell Death in Glaucoma: Mechanisms and Neuroprotective Strategies. *Medline*. Setem 2000; 13(3)
23. Marigo FA, Cronemberger S, Calixto N. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64
24. Polo A, Aigner LJ, Dunn RJ, Bray GM, Aguayo AJ. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Muller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci*. Mar 1998; 95: 3978–3983
25. Wein FB, Levin LA. Current understanding of neuroprotection in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13:61-67.
26. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of Alpha-2 Agonist in Neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. Abr 2003; 48 (1)
27. Vladimirov YA; Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Diagnostic, Preventive and Therapeutic Values; *Biochemistry (Moscow)*. 2004; 69 (1)
28. Naskar R, Dreyer EB. New Horizons in Neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. Mai 2001. 45 (3)
29. Thai J *Ophthalmol* 2000: January-June 14(1): 65-83. [acesso em Dez 28 2008]. Disponível em: http://www.rcopt.org/journal_old/vol14/vol14_1index.html
30. Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J. Cell. Mol Med*; 2005. 9(1): 59-71
31. Bradley WG, Fenichel GM, Jankovic J, Daroff RB. *Neurology in Clinical Practice*. 4ª edição. Butterworth-Heinmann Medical; 2003
32. Naskar R, Vorwerk CK, Dreyer EB. Concurrent Downregulation of a Glutamate Transporter and Receptor in Glaucoma. *IOVS*. Jun 2000; 41(7)
33. Levin LA. Direct and Indirect Approaches to Neuroprotective Therapy of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Surv Ophthalmol*. Jun 1999; 43 (1)
34. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Medline*. Abr 1997; 115 (4): 497-503
35. Talles PP, Machado CRS. Efeitos do bosentan, antagonistas de receptores ET-A e ET-B de endotelinas, sobre a expressão do fator de crescimento neural (NGF) em ratos simpatectomizados por 6-hidroxi dopamina [tese]. Universidade Federal de Minas Gerais. Mai 2006
36. Médicos de Portugal [página na internet]. [acesso Jun 2008]. Disponível em: http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/action/2/cnt_id/650/
37. Glaucoma Research Society of Canada. 17 Ago 2005 [acesso em Dez 2008]. Disponível em : http://www.glaucomaresearch.ca/background_08_17_05.html
38. Kumar DM, Simpkins JW, Agarwal N. Estrogens and neuroprotection in retinal diseases. *Mol Vis*. 2008; 14: 1480–1486.
39. Fontaine V, Mohand-Said S, Hanoteau N, Fuchs C, Pfizenmaier K, Eisel U. Neurodegenerative and Neuroprotective Effects of Tumor Necrosis Factor (TNF) in Retinal Ischemia: Opposite Roles of TNF Receptor 1 and TNF Receptor 2. *Journal of neuroscience*. 2002;22
40. Libby RT, Gould DB, Anderson MG, John SWM. Complex genetics of glaucoma susceptibility. *Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6
41. Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *IOVS*. 2006;47:2533-2541

42. Vincent AL, Billingsley G, Buys Y, Levin AV, Priston M, Trope G, Williams-Lyn D, Heon E. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet.* Fev 2002; 70(2):448-60.
43. Kumar A, Basavaraj MG, Gupta SK, Qamar I, Ali AM, Bajaj V, Ramesh TK, Prakash DR, Shetty JS, Dorairaj SK. Role of CYP1B1, MYOC, OPTN, and OPTC genes in adult-onset primary open-angle glaucoma: predominance of CYP1B1 mutations in Indian patients. *2007 Abri* 30;13
44. Weinreb RN. Glaucoma Neuroprotection: What is it? Why is it needed?. *Can J Ophthalmol.* 2007; 42: 396-8
45. Ronald Lowe Library [página na internet] Jan 2009. [acesso em Fev 2009] Disponível em: <http://www.rveeh.vic.gov.au/library/index.htm>
46. Yoles E, Schwartz M. Potencial Neuroprotective Therapy for Glaucomatous Optic Neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 1998;42
47. Levin LA. Retinal Ganglion Cells and Neuroprotection for Glaucoma. *Surv Ophthalmol.* Abri 2003: 48
48. Goldberg I. Is this neuroprotective drug good for my glaucoma patients? Some key factors in clinical decision-making. *Can J Ophthalmol.* 2007. 42 (3)
49. Neuroprotective effects of betaxolol. *Optometric Management.* Jun 2000. Disponível em: http://findarticles.com/p/articles/mi_qa3921/is_200006/ai_n8898099
50. Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of Alpha-2 Adrenergic Receptors in Neuroprotection and Glaucoma. *Surv Ophthalmol;* Mai 2001. 45 (3)
51. Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. *Ophthalmol Clin North Am.* Dez 2005; 18(4):597-609
52. Schwartz M. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma: Development of a Therapeutic Neuroprotective Vaccine. *IOVS.* Abri 2003; 44(4)
53. Lipner M. Glaucoma vaccine: Taking an immunologic approach to treatment. *ASCRS-Eye World.* [accedida em 28 Setem 2008]. Disponível em: <http://www.eyeworld.org/article.php?sid=2990>
54. Zhong L, Bradley J, Schubert W, Ahmed E, Adamis AP, Shima DT, Robinson GS, Yin-Shan. Erythropoietin Promotes Survival of Retinal Ganglion Cells in DBA/2J Glaucoma Mice. *IOVS.* Març 2007; 48(3)
55. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Itália: DOGMA; 2003. Disponível em: <http://www.eugs.org/fullbook/eng.pdf>
56. Quantitative Three-Dimensional Imaging of the Posterior Segment with the Heidelberg Retina Tomograph. *The eye Digest.* Disponível em: <http://www.agingeye.net/glaucoma/heidelberg.pdf>
57. Holló G, Süveges I, Nagymihály A, Vargha P. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fibre layer in primary open angle and capsular glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:857-861. Disponível em: <http://bj.o.bmj.com/cgi/content/abstract/81/10/857>
58. Sander B, Larsen M, Thrane L, Hougaard J L, Jørgensen TM. Enhanced optical coherence tomography imaging by multiple scan averaging. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:207-212. Disponível em: <http://bj.o.bmj.com/cgi/content/abstract/89/2/207>
59. Kong HJ, Kim SK, Seo JM, Park KH, Chung H, Park KS, Kim HC. Three dimensional reconstruction of conventional stereo optic disc image. *Setem* 2004;1
60. Morgan J. Neuroprotection – The Science behind the Theory. Summary of the First Meeting of the EGS Neuroprotection SIG. Mai 2008. [acesso Dez 2008] Disponível em: <http://www.eugs.org/NP%20SIG%20Leuven%20summary.pdf>
61. Primary Congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* [periódico na internet] 2004 [acesso em Setem 2008]; 41: 271-288. Disponível em: http://www.childrensglaucoma.com/zzz_articles/Pri_Cong_Glau.pdf

62. Augenstein KM. Pathogenesis and treatment of primary closed-angle glaucoma. PubMed [periódico na internet]. Mai 1992 [acesso em Setem 2008] 200(5): 564-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614157>
63. Merck Sharp & Dohme [página na internet] [acesso em Setem 2008]. Disponível em: <http://www.merck.com/mmpe/sec09/ch103/ch103b.html>
64. The Glaucoma Associates of New York (GANY) [página na internet] [acesso em Setem 2008]. Disponível em: <http://www.glaucoma.net/gany/about/classification.asp#II>
65. Merck Sharp & Dohme [página na internet] [acesso em Setem 2008]. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?url=/artigos/%3Fid%3D252%26cn%3D2082>
66. Interventional Ophthalmology Procedure Indicated For Treatment Of Glaucoma [página na internet]. 29 Ago 2008 [acesso em Ago 2008]. Disponível em: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/119635.php>
67. International Glaucoma Association (iga). [acesso Ago 2008]. Disponível em: http://www.glaucoma-association.com/nqcontent.cfm?a_id=1583&=fromcfc&tt=article&lang=am&site_id=483
68. Spierings D, McStay G, Saleh M, Bender C, Chipuk J, Maurer U, Green DR. Connected to death: the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science*. 2005;310 (5745)
69. Thome M, Tschopp J. Regulation of lymphocyte proliferation and death by flip. *Nri.Out* 2001. [acesso em Fev 2009]. Disponível em: http://www.nature.com/nri/journal/v1/n1/fig_tab/nri1001-050a_F1.html
70. Chipuk JE, Bouchier-Hayes L, Green DR. Mitochondrial outer membrane permeabilization during apoptosis: the innocent bystander scenario. *Cell Death and Differentiation*. 19 Mai 2006. [acesso em Jun 2008]. Disponível em: <http://www.nature.com/cdd/journal/v13/n8/full/4401963a.html>
71. Ahsen OV, Waterhouse NJ, Kuwana T, Newmeyer DD, Green DR. The 'harmless' release of cytochrome c. *Cell Death and Differentiation*. December 2000;7. [acesso em Jun 2008]. Disponível em: <http://www.nature.com/cdd/journal/v7/n12/full/4400782a.html>
72. Nickells RW. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. 1999 Jun; 43(1)
73. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. 2006-Mar; 612 (2)
74. Oxidative Stress: Mechanism Of Cell Death Clarified. *ScienceDaily* Setem 2008. Disponível em: <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/09/080903075612.htm>
75. Tezel G, Xiangjun Y, Cheng L, Yong P, Sheher LS, Deming S. Mechanisms of Immune System Activation in Glaucoma: Oxidative Stress-Stimulated Antigen Presentation by the Retina and Optic Nerve Head Glia. *IOVS*. [periódico na internet] 2007 [acesso em Jun 2008] 48:705-714. Disponível em: <http://www.iovs.org/cgi/content/full/48/2/705>
76. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Tatton NA. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy. 2001;11(2)
77. Ferrill FR, Meehan PW, Coady TH, Garcia VB, Garcia ML, Lorson CL. The Wallerian degeneration slow (Wld(s)) gene does not attenuate disease in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Out* 2008; 375 (1)
78. Mi W, Beirowski B, Gillingwater TH, Adalbert R, Wagner D, Grumme D, Osaka H, Conforti L, Arnhold S, Addicks K, Wada K, Ribchester R, Coleman M. The slow Wallerian degeneration gene, *Wld^S*, inhibits axonal spheroid pathology in gracile axonal dystrophy mice. 2005; 128(2):405-416
79. Beirowski B, Babetto E, Coleman MP, Martin KR. The *Wld^S* gene delays axonal but not somatic degeneration in a rat glaucoma model. *Eur J Neurosci*. 2008 Setem; 28(6):1166-79

80. Libby RT, Li Y, Savinova OV, Barter J, Smith RS, Nickells RW, John S. Susceptibility to Neurodegeneration in a Glaucoma Is Modified by Bax Gene Dosage. *PLoS Gen.* Jul 2005;1(1)
81. Baptiste CD, Hartwick AT, Jollimore CA, Baldrige WH, Gail MS, Melanie EK. An Investigation of the Neuroprotective Effects of Tetracycline Derivatives in Experimental Models of Retinal Cell Death. *Ago* 2, 2004; 66 (5)
82. Nakazawa T, Shimura M, Ryu M, Nishida K, Pagès G, Pouyssegur J, Endo S. ERK1 plays a critical protective role against *N*-methyl-D-aspartate-induced retinal injury. *J Neurosci.* Ago 2007; 86 (1):136-144
83. Kikuchi M, Tenneti L, Lipton SA. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in axotomy-induced apoptosis of rat retinal ganglion cells. *J Neurosci.* 2000 Jul 1;20(13):5037-44
84. García M, Vecino E. Role of Müller glia in neuroprotection and regeneration in the retina. *Histol Histopathol.* 2003 Oct;18(4):1205-18
85. Bringmann A, Reichenbach . Role of Muller cells in retinal degenerations. *Front Biosci.* 2001 Oct 1;6
86. Martin KR, Osborne N. Research reveals potencial new strategies for neuroprotection in glaucoma.
87. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba [página na internet] 2005; 7 (2). Disponível em: http://www.sorocaba.pucsp.br/biblioteca/revistamedica7_2.pdf
88. Hospital de Olhos Santa Luzia [página na internet]. Disponível em: http://www.hospitalsantaluzia.com.br/noticias.php?id_tipo_noticia=8
89. American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) [Página na internet]. [acesso em Nov 2008]. Disponível em: <http://www.ascrs.org/Awards/Albrecht-von-Graefe-MD.cfm>
90. Albrecht Friederich Wilhelm Ernst von Graefe forum [Página na internet]. [acesso em Nov 2008]. Disponível em: <http://www.faqs.org/health/bios/49/Albrecht-Friederich-Wilhelm-Ernst-von-Graefe.html>
91. Tian B, Geiger B, Epstein DL, Kaufman PL. Cytoskeletal Involvement in the Regulation of Aqueous Humor Outflow . *IOVS.* 2000;41:619-623
92. Kaufman PL, Geiger B. Cytoskeletal-active Agents for Glaucoma Therapy. US6586425. 2003
93. Liu X, Brandt CR, Rasmussen CA, Kaufman PL. Glaucoma gene therapy. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2007; 2(2)
94. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, Alward WL. Myocilin glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2002 Nov-Dec; 47(6):547-61
95. Fautsch MP, Bahler CK, Vrabel AM, Howell KG, Loewen N, Teo WL, Poeschla EM, Johnson DH. Perfusion of His-Tagged Eukaryotic Myocilin Increases Outflow Resistance in Human Anterior Segments in the Presence of Aqueous Humor. *IOVS.* 2006;47:213-221
96. Chiou GY. Review: Effects of Nitric Oxide on Eye Diseases and Their Treatment. *J Ocul Pharmacol Therap.* 2001; 17 (2)
97. Neufeld AH. Pharmacologic neuroprotection with an inhibitor of nitric oxide synthase for the treatment of glaucoma. *Brain Research Bulletin.* 2004;62:455-459
98. Barkana Y, Belkin M.. Neuroprotection in Ophthalmology: A Review. *Brain Res Bull.* Fev 2004;62(6): 447-53
99. Boyle EL. Statins linked with neuroprotection. *ONS.* Mai 2008.
100. Johns Hopkins Medicine – Health Alerts [página na internet] Abri 2006. [acesso em Nov 2008] Disponível: <http://www.johnshopkinshealthalerts.com/alerts/>